



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110776507 B

(45) 授权公告日 2020.12.18

(21) 申请号 201910659462.7

(22) 申请日 2019.07.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110776507 A

(43) 申请公布日 2020.02.11

(66) 本国优先权数据
201810862169.6 2018.07.31 CN

(73) 专利权人 苏州亚盛药业有限公司
地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区
星湖街218号B7楼701单元

(72) 发明人 杨大俊 翟一帆 王光凤

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 谭玮

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

审查员 张茹

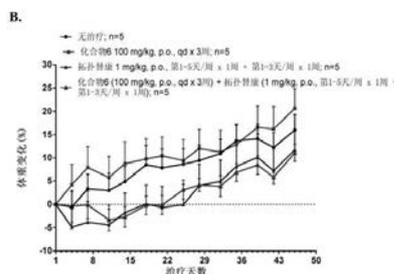
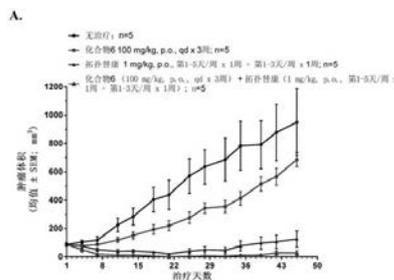
权利要求书1页 说明书36页 附图2页

(54) 发明名称

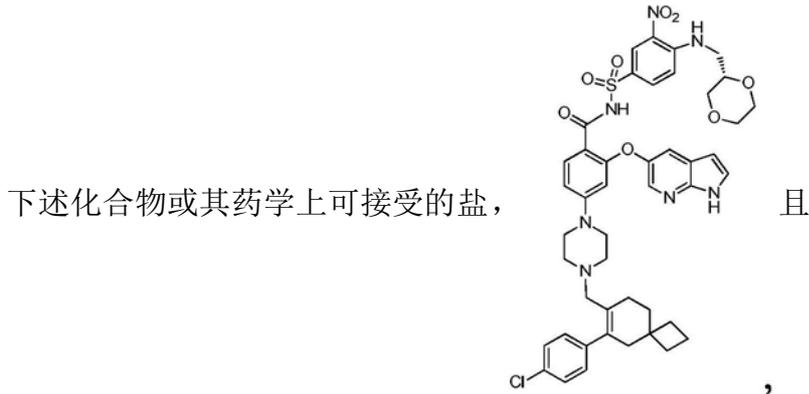
Bcl-2抑制剂与化疗药的组合产品及其在预防
和/或治疗疾病中的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种包含Bcl-2抑制剂和化疗药的
组合产品,所述组合产品提供了在预防和/或
治疗疾病(例如,癌症)的用途。



1. 一种组合产品,所述组合产品包含Bcl-2抑制剂和化疗药,其中所述Bcl-2抑制剂是



所述化疗药是拓扑替康。

2. 根据权利要求1所述的组合产品,其中所述组合产品呈药物组合物的形式。

3. 根据权利要求1所述的组合产品,其中所述Bcl-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

4. 根据权利要求1所述的组合产品,其中所述Bcl-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

5. 根据权利要求1所述的组合产品,所述组合产品还包含药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的组合产品,其中所述组合产品呈片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂、粉剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂和注射剂的形式。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的组合产品在制备用于预防和/或治疗疾病的药物中的用途,包括对此需要的受试者施用所述药物,其中所述疾病是癌症,所述组合产品包含Bcl-2抑制剂和化疗药。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、黑色素瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、梭形细胞癌引起的转移瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、套细胞淋巴瘤。

9. 根据权利要求7或8所述的用途,所述癌症是骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病或小细胞肺癌。

10. 根据权利要求7或8所述的用途,所述癌症是结直肠癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤或鳞状细胞癌。

11. 根据权利要求7或8所述的用途,其中将在所述药物中的所述Bcl-2抑制剂以约0.0025-1500mg/日的量施用。

12. 根据权利要求7或8所述的用途,其中将在所述药物中的所述化疗药以约0.005mg/日至约1000mg/日的量施用。

Bcl-2抑制剂与化疗药的组合产品及其在预防和/或治疗疾病中的用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种含有Bcl-2抑制剂和化疗药的组合产品及其在预防和/或治疗疾病(例如,癌症)中的用途。

背景技术

[0002] 细胞凋亡(程序性细胞死亡)是机体清除异常或不需要的细胞的自然途径,若其受到影响则可能导致各种疾病如癌症的发生。

[0003] 抗细胞凋亡的Bcl-2蛋白与许多疾病相关。Bcl-2家族蛋白是线粒体介导细胞凋亡途径中的关键调控因子。逃避细胞凋亡是人类癌症的特征之一,并且是临床上耐药的常见原因。

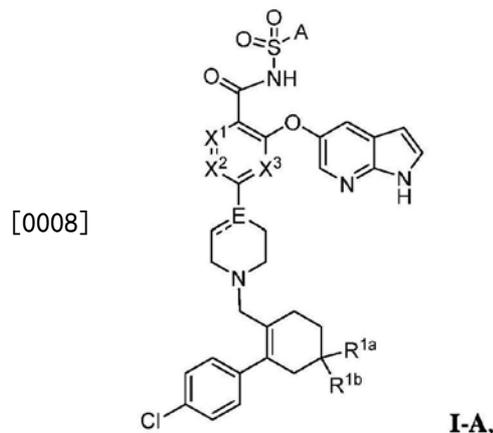
[0004] 随着分子生物学的研究进展,分子靶向治疗已成为医药研究(特别是肿瘤研究)的热点,大部分肿瘤的生物行为并非由单一信号传导通路所支配,而是多个信号传导通路共同起作用。因此,现有技术中存在针对不同靶蛋白和/或不同信号转导通路的联合用药的方案和产品存在需求,所述联合用药的方案和产品能够减少单药剂量、降低单药毒副作用和/或以协同作用的方式起作用,实现预防和/或治疗疾病的目的。

发明内容

[0005] 为了满足现有技术中的需求,本发明提供了一种含有Bcl-2抑制剂和化疗药的组合产品及其在治疗和/或预防疾病(例如,癌症)中的用途。

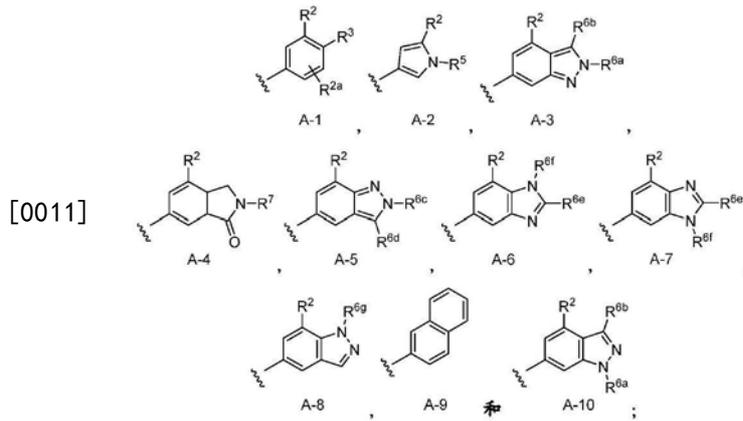
[0006] 具体地,在本发明的第一方面涉及一种组合产品,所述组合产品包含Bcl-2抑制剂和化疗药。

[0007] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物:



[0009] 其中:

[0010] A是



[0012] E是C原子以及 \equiv 是一个双键；

[0013] 或者E是-C(H)-以及 \equiv 是一个单键；

[0014] 或者E是N原子以及 \equiv 是单键；

[0015] X^1 、 X^2 和 X^3 独立地是 $-\text{CR}^8=$ 和 $-\text{N}=\text{}$ ；

[0016] R^{1a} 和 R^{1b} 与其连接的C原子一起形成3-、4-、或5-元任意取代的脂肪环；

[0017] R^{1a} 和 R^{1b} 与其连接的C原子一起形成4-或5-元任意取代的杂环；

[0018] R^2 是 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ；

[0019] R^{2a} 是H或X；

[0020] R^3 是H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{N}(R^{4a})(R^{4b})$ ；

[0021] R^{4a} 是任意取代的C1-6烷基、任意取代的C3-6环烷基、杂环、杂烷基、环烷基烷基和杂环烷基；

[0022] R^{4b} 是H和C1-4烷基；

[0023] R^5 是任意取代的C1-6烷基、杂环、环烷基烷基和杂环烷基；

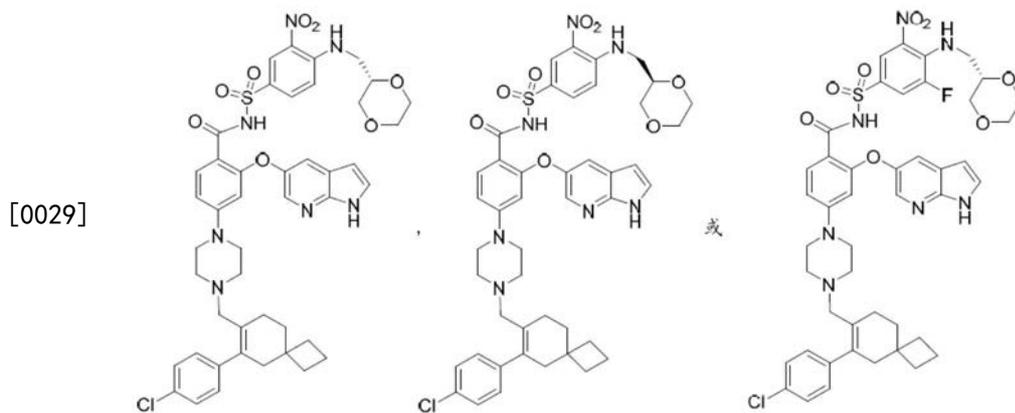
[0024] R^{6a} 、 R^{6c} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 和 R^{6g} 独立地是H、任意取代的C1-6烷基、任意取代的C3-6环烷基、任意取代的芳基、任意取代的杂环芳基、杂环、杂烷基、环烷基烷基和杂环烷基；

[0025] R^{6b} 和 R^{6d} 独立地是H、C1-4烷基和卤素；

[0026] R^7 是任意取代的C1-6烷基、杂环、杂烷基、环烷基烷基和杂环烷基；

[0027] R^8 是H和卤素。

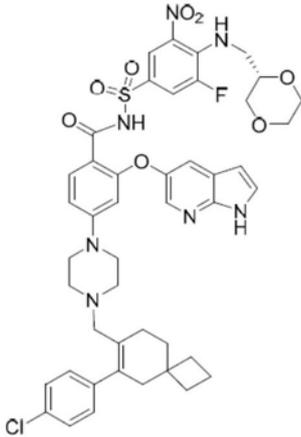
[0028] 在一些实施方式中，所述Bc1-2抑制剂选自下述化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物：



[0030] 在一些实施方式中，所述的组合产品，其中，所述Bc1-2抑制剂是下述化合物或其

药学上可接受的盐或其溶剂化物：

[0031]



[0032] 在一些实施方式中,所述化疗药选自放线菌素、全反式维甲酸、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、博莱霉素、硼替佐米、卡铂、卡培他滨、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷、柔红霉素、多西他赛、脱氧氟尿苷、多柔比星、表柔比星、阿霉素、埃博霉素、依托泊苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、伊马替尼、伊立替康、氮芥、巯嘌呤、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、拓扑替康、戊柔比星、威罗菲尼、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、喜树碱或羟基喜树碱。

[0033] 在一些实施方式中,所述化疗药是拓扑替康。

[0034] 在一些实施方式中,所述组合产品呈药物组合物的形式。

[0035] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

[0036] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

[0037] 在一些实施方式中,所述组合产品还包含药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0038] 在一些实施方式中,所述组合产品呈片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂、粉剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂和注射剂的形式。

[0039] 在本发明的第二方面涉及Bcl-2抑制剂和化疗药在制备用于预防和/或治疗疾病的药物中的用途,所述疾病是癌症。

[0040] 在本发明的第三方面涉及一种用于预防和/或治疗疾病的组合产品,所述组合产品包含Bcl-2抑制剂和化疗药,且所述疾病是癌症。

[0041] 在本发明的第四方面涉及一种预防和/或治疗疾病的方法,包括对有此需要的受试者施用Bcl-2抑制剂和化疗药,所述疾病是癌症。

[0042] 在一些实施方式中,所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌(包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、黑色素瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、梭形细胞癌引起的转移瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、套细胞淋巴瘤(MCL)。

[0043] 在一些实施方式中,所述的癌症为小细胞肺癌(SCLC)。

[0044] 在一些实施方式中,将所述Bc1-2抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.0025-1500mg/日的量给药。

[0045] 在一些实施方式中,将所述化疗药或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.005mg/日至约1000mg/日的量

附图说明

[0046] 图1显示了在NCI-H146小细胞肺癌(SCLC)中,化合物6与化疗药拓扑替康联合用药,对肿瘤细胞的影响。

[0047] 图2显示了化合物6单药或与拓扑替康联合用药在人NCI-H146(SCLC)小鼠异种移植瘤模型中的抗肿瘤作用(A)和体重变化。

[0048] 定义

[0049] 在本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指游离酸或游离碱的盐,通常通过将游离碱与合适的有机或无机酸反应或者通过将酸与合适的有机或无机碱反应而进行制备。该术语可以用于本发明中的任何化合物。代表性的盐包括:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘苯砷酸盐(glycolylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、哈胺盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲溴酸盐、甲硝酸盐、甲硫酸盐、马来酸单钾盐、粘酸盐(Mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲葡萄糖胺盐、草酸盐、巴莫酸盐(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾盐、水杨酸盐、钠盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、对甲苯磺酸盐、三乙基碘盐(triethiodide)、三甲胺盐和戊酸盐。当酸性取代基存在时,例如-COOH,可以形成铵盐、吗啉盐、钠盐、钾盐、钡盐、钙盐等以供剂型使用。当碱性基团存在时(例如在柠檬苦素类化合物或1,1-二甲基双胍中),例如氨基或碱性杂芳基如吡啶基,可形成酸性盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苦味酸盐等。

[0050] 在本文使用的术语“预防”是指当用于疾病或病症(例如癌症)时,与未施用化合物或药物(例如,本申请要求保护的组合产品)的受试者相比,所述化合物或药物能降低受试者体内的医学病症症状的频率或推迟其发病。

[0051] 在本文中使用的术语“治疗”是指减轻、缓解或改善疾病或病症的症状,改善潜在的代谢引起的症状,抑制疾病或症状,例如阻止疾病或病症的进展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解疾病或病症引起的病况、或阻止疾病或病症的症状。

[0052] 在本文中使用的术语“癌症”是指由异常的不受控制的细胞生长引起的新生物或肿瘤。非限制性的例子包括那些在发明详述中所描述的示例性癌症。术语“癌症”包括同时涉及恶化前癌细胞和恶性癌细胞的疾病。

[0053] 在本文中使用的术语“溶剂化物”是本发明所涉及的化合物与溶剂分子的组合、物

理结合、和/或溶剂合,例如二溶剂化物、单溶剂化物、半溶剂化物。本发明涉及的化合物可以以与例如水、甲醇、乙醇等药学上可接受溶剂形成溶剂化形式,其不显著影响化合物的药理学活性或毒性且这样可以作为药理学等价物起作用。

[0054] 在本文中使用的术语“受试者”是指包括人类(例如,患者)和动物(例如,小鼠、大鼠、犬、猫、兔、鸡或猴等)。当受试者是人类患者(通常体重按60kg来计算)时,除非另有说明,本发明所述的剂量可采用与实验动物的转换因子(例如,人用剂量=小鼠剂量/12.3)进行换算得到(请参考Kin Tam,“Estimating the“First in human”dose—a revisit with particular emphasis on oncology drugs,ADMET&DMPK 1(4)(2013)63-75)。本领域的普通技术人员能够根据一般常识,根据受试者的具体体重、疾病的种类和严重程度以及其它因素对所述剂量进行合理调整,这些调整的技术方案均落入本发明要求保护的技术方案的范围之内。

[0055] 在本文中使用的术语“有效量”或“预防和/或治疗有效量”是指施用的药物或化合物的足够量(例如,剂量),其将在一定程度上减轻被治疗的疾病或病症的一种或多种症状。结果可以是缩小和/或减轻病症或疾病原因或任意其它期望的生物系统的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供以使疾病或病症的临床症状显著减轻、而不产生过度的毒副作用的化合物或药物(例如,本申请要求保护的组合产品)的量。

[0056] 如本文中使用的术语“剂量”是指每千克(kg)受试者体重的活性物质的重量(例如,毫克(mg))。

[0057] 如本文中使用的术语“IC₅₀”是指在测量这样的效应的试验中获得最大效应的50%抑制。

[0058] 如本文使用的术语“室温”是指25℃±1℃。同时,若没有具体指明实验温度,均为室温。

[0059] 如本文使用的术语“约”是指该术语所修饰的数值的±10%,更优选为±5%,最优选为±2%,因此本领域的普通技术人员能够清楚地根据所修饰的数值确定术语“约”的范围。

[0060] 在本文中使用的术语“脂肪环”、“杂环”、“杂环烷基”、“杂烷基”、“环烷基烷基”和“卤素”等具有本领域通常的含义,且本领域的普通技术人员通过一般知识或参考现有技术(例如,W02018/027097,通过全文引入本发明作为参参考)能够知晓其含义。

[0061] 发明详述

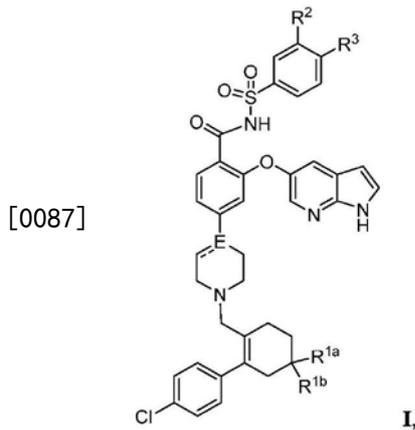
[0062] 在本发明的第一方面涉及一种组合产品,所述组合产品包含Bc1-2抑制剂和化疗药,或由它们组成。

[0063] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0084] 在上述式I-A的化合物中,变量 R^{2a} 的定义中的“X”指卤素。进一步地,上述卤素是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0085] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有所述式I-A的化合物,其中:A是A-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-6、A-7、A-8和A-9; R^{4a} 是任意取代的C1-6烷基,杂环,杂烷基,环烷基烷基和杂环烷基; R^{6a} 、 R^{6c} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 和 R^{6g} 独立地是H、任意取代的C1-6烷基,杂环,杂烷基,环烷基烷基和杂环烷基。

[0086] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0088] 其中:

[0089] E是C原子以及 \equiv 是一个双键;或者E是-C(H)-以及 \equiv 是一个单键;或者E是N原子以及 \equiv 是单键;

[0090] R^{1a} 和 R^{1b} 与其连接的C原子一起形成3-,4-,或5-元任意取代的脂肪环;

[0091] R^{1a} 和 R^{1b} 与其连接的C原子一起形成4-或5-元任意取代的杂环;

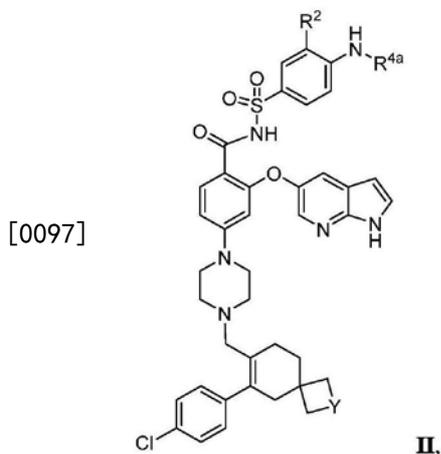
[0092] R^2 是 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

[0093] R^3 是H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{N}(R^{4a})(R^{4b})$;

[0094] R^{4a} 是任意取代的C1-6烷基、杂环、环烷基烷基和杂环烷基;

[0095] R^{4b} 是H和C1-4烷基。

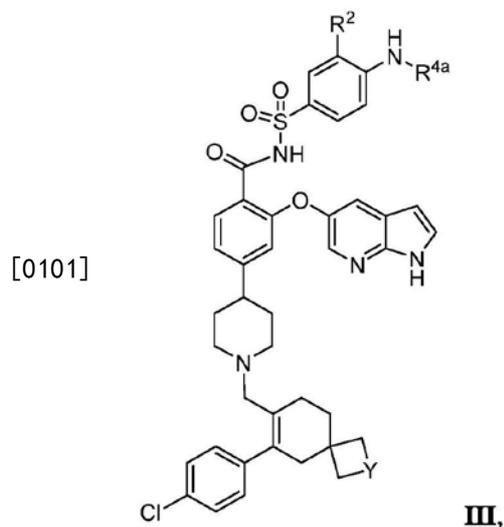
[0096] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式II的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0098] 其中:

[0099] Y是-CH₂-和-O-、R²与R^{4a}如式I定义。

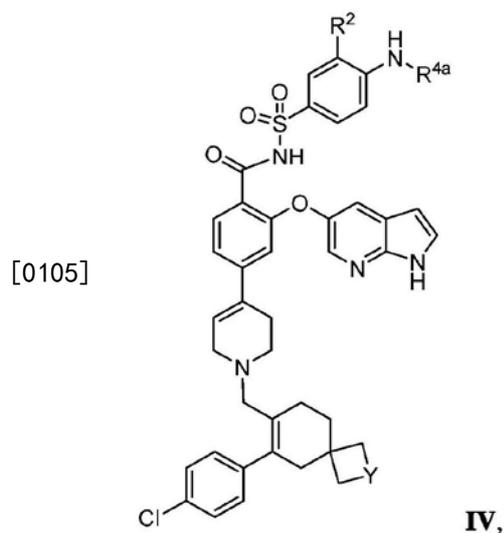
[0100] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式III的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0102] 其中:

[0103] Y是-CH₂-和-O-、R²与R^{4a}如式I定义。

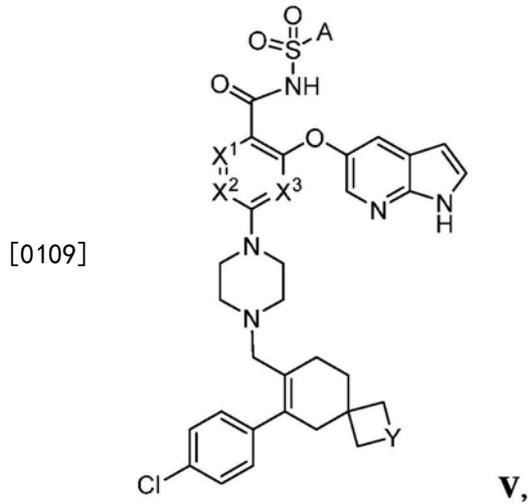
[0104] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式IV的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0106] 其中:

[0107] Y是-CH₂-以及-O-、R²与R^{4a}如式I定义。

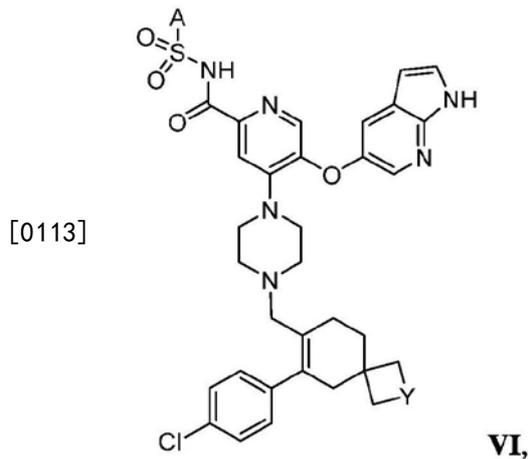
[0108] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式V的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0110] 其中：

[0111] Y是-CH₂-和-O-、A、X¹、X²和X³如式I-A定义。

[0112] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



[0114] 其中：

[0115] Y是-CH₂-和-O-、A如式I-A定义。

[0116] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-1。

[0117] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-2。

[0118] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-3。

[0119] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-4。

[0120] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-5。

[0121] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A是A-6。

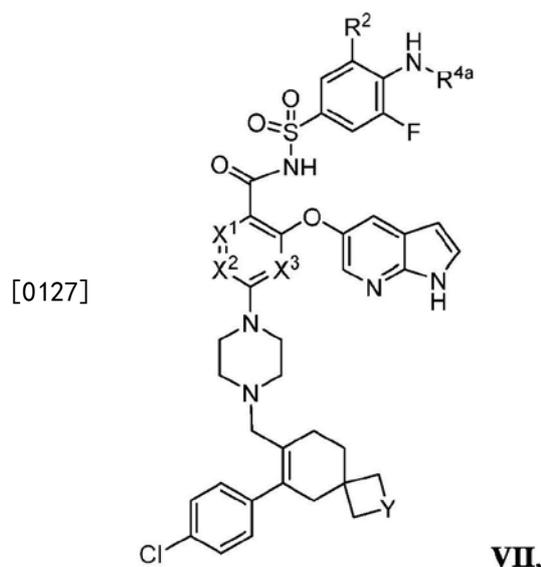
[0122] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A是A-7。

[0123] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A是A-8。

[0124] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A是A-9。

[0125] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VI的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A是A-10。

[0126] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



[0128] 其中:

[0129] Y是-CH₂-和-O-、X¹、X²、X³、R²和R^{4a}如式I-A定义。

[0130] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹、X²和X³都是-CH=。

[0131] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹是-CF=、X²和X³都是-CH=。

[0132] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹和X³都是-CH=,X²是-CF=。

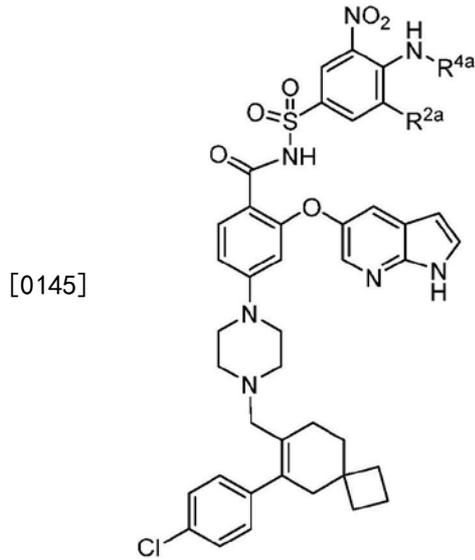
[0133] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹和X²都是-CH=,X³是-CF=。

[0134] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹是-N=、X²和X³都是-CH=。

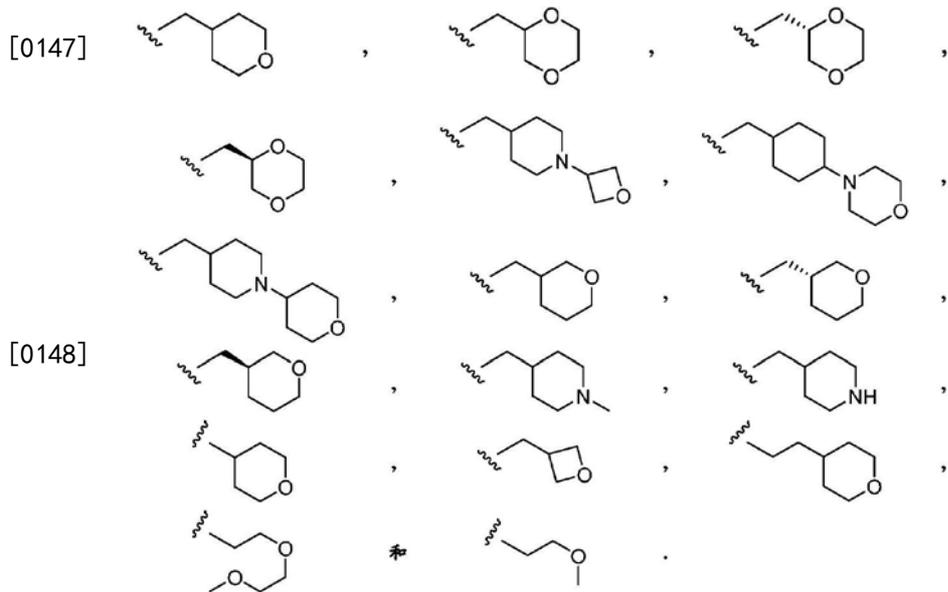
[0135] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹和X³都是-CH=,X²是-N=。

[0136] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式I-A、V、或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X¹和X²都是-CH=,X³是-N=。

[0137] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是具有式II-VII中的任何一个化合物,或其



[0146] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是具有式VIII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{4a}是:

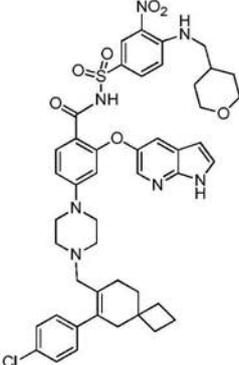
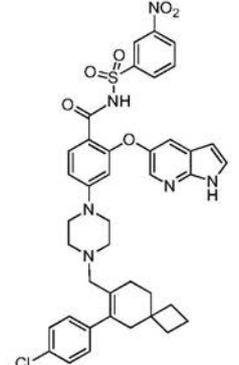
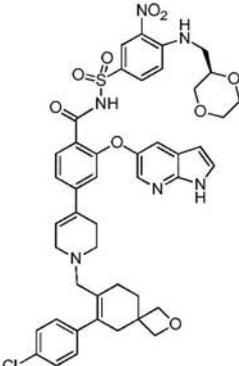
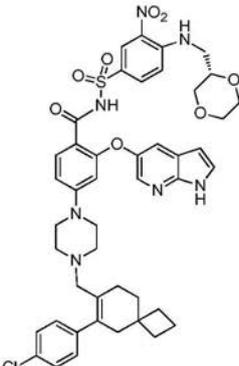


[0149] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是下表中的一个或多个化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0150] 表1

[0151]

编号	结构	名称
1		(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(1-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰胺
2		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)-2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺

3		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((4-氯苯基)磺酰)苯甲酰胺
4		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
5		(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(1-((6-(4-氯苯基)-2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰胺
6		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0152]

7		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(1-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
8		(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)-2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
9		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(1-((6-(4-氯苯基)-2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
10		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(甲基氨基)-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺

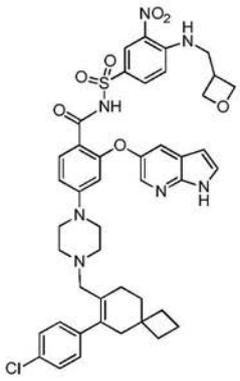
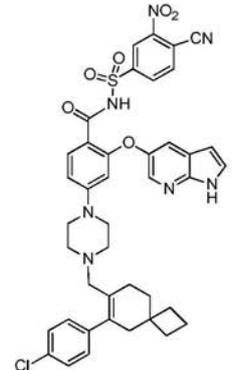
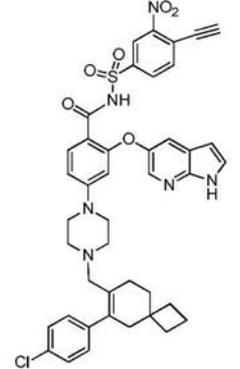
[0153]

11		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(二甲氨基)-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
12		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(1-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-4-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
13		(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
14		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺

[0154]

15		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((哌啶-4-基甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
16		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
17		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
18		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((1-(吲哚丁环-3-基)吡啶-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺

[0155]

19		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(吡啶-2-基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
20		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-氰基-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
21		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-乙炔基-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺

[0156]

[0157] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是表1-A中的一个或多个化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

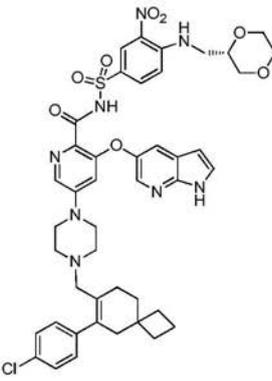
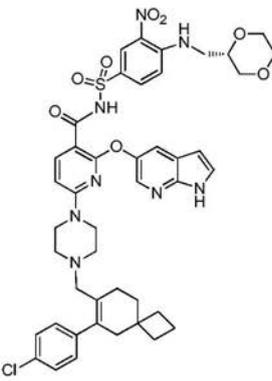
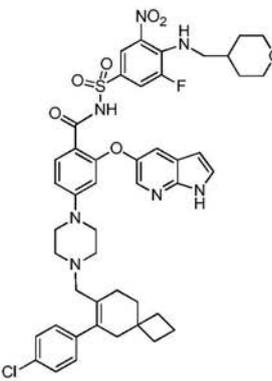
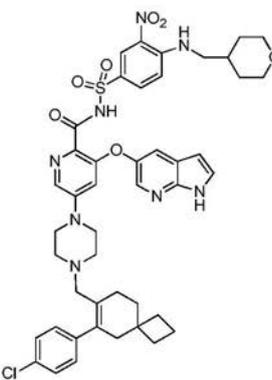
[0158] 表1-A

[0159]

编号	结构	名称

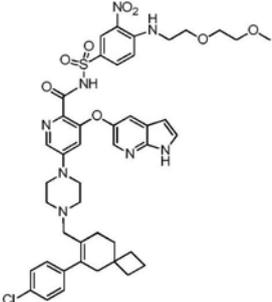
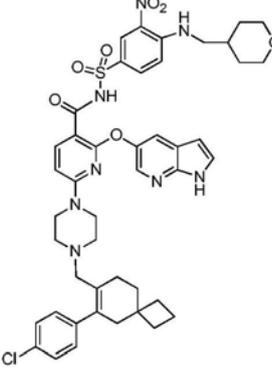
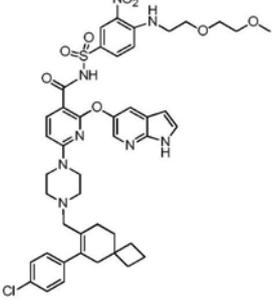
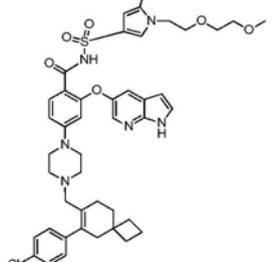
[0160]

22		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氟-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-4-硝基-2H-吡唑-6-基)磺酰)苯甲酰胺
23		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((7-硝基-3-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,3a,7a-四氢-1H-异吡唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺
24		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((5-硝基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡唑-3-基)磺酰)苯甲酰胺
25		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((5-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)磺酰)苯甲酰胺
26		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟苯甲酰胺

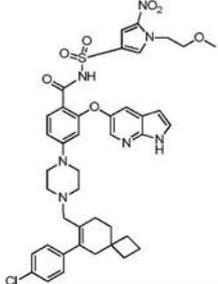
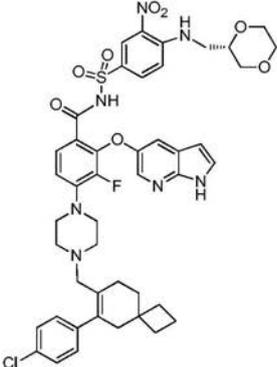
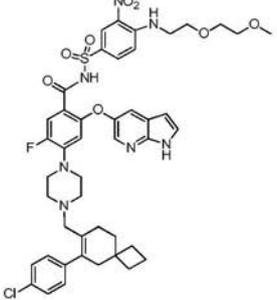
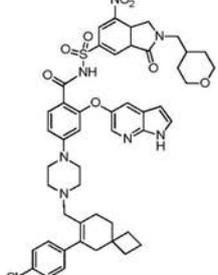
27		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺
28		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)尼克酰胺
29		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氟-5-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
30		3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)吡啶酰胺

[0161]

[0162]

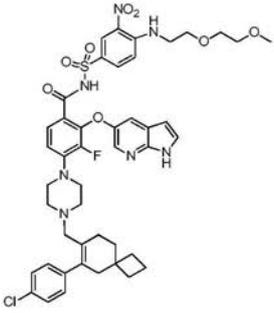
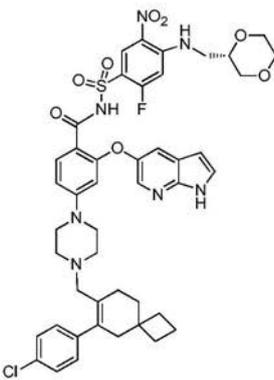
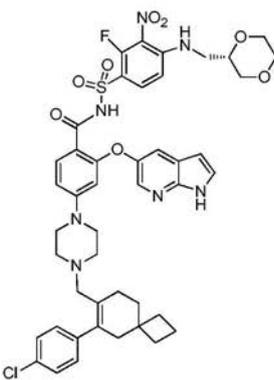
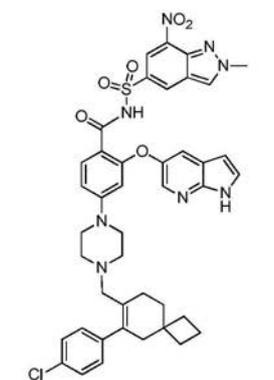
31		3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)吡啶酰胺
32		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)尼克酰胺
33		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)尼克酰胺
34		3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)吡啶酰胺

[0163]

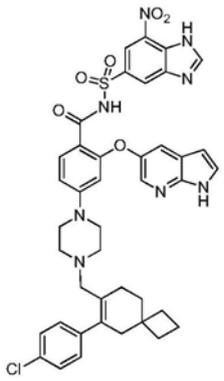
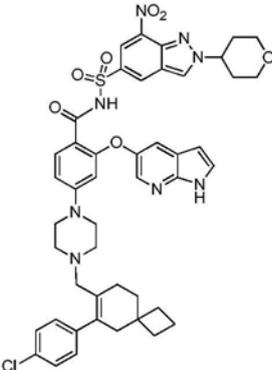
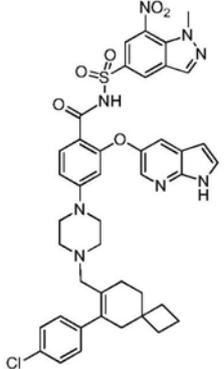
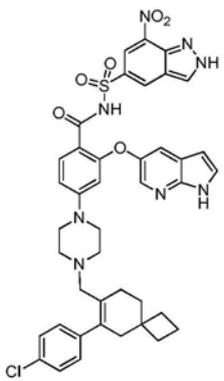
35		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯-3-基)磺酰)苯甲酰胺
36		(S)-N-((4-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酰胺
37		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟-N-((4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
38		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((7-硝基-3-氧代-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3,3a,7a-四氢-1H-异吲哚-5-基)磺酰)苯甲酰胺

39		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟苯甲酰胺
40		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-氟-5-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
41		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺
42		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺

[0164]

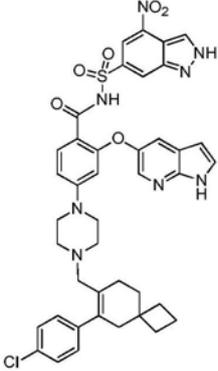
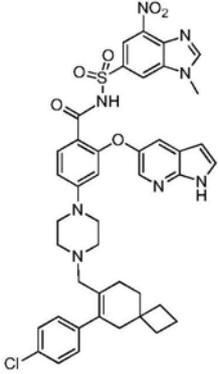
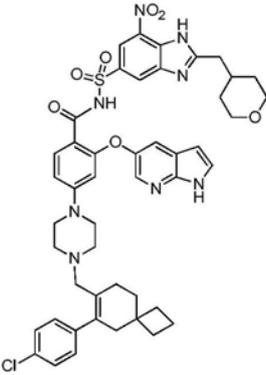
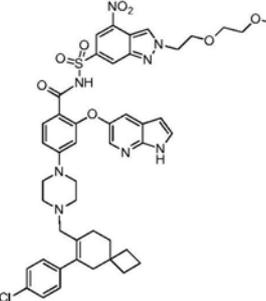
43		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-((4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)苯甲酰胺
44		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-2-氟-5-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
45		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-2-氟-3-硝基苯基)磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
46		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((2-甲基-7-硝基-2H-咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺

[0165]

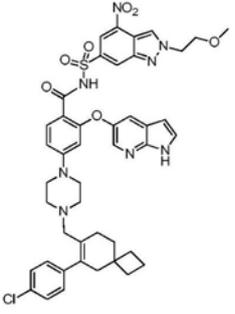
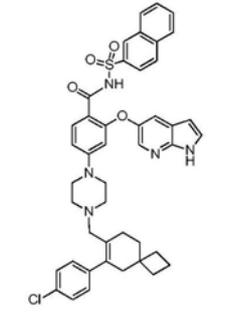
47		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((7-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺
48		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((7-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺
49		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1-甲基-7-硝基-1H-咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺
50		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((7-硝基-2H-咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺

[0166]

[0167]

51		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-硝基-2H-吡唑-6-基)磺酰)苯甲酰胺
52		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)磺酰)苯甲酰胺
53		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)磺酰)苯甲酰胺
54		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-4-硝基-2H-吡唑-6-基)磺酰)苯甲酰胺

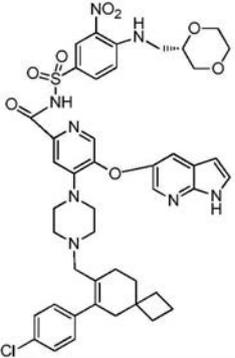
[0168]

55		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-2H-咪唑-6-基)磺酰)苯甲酰胺
56		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(萘-2-基磺酰)苯甲酰胺

[0169] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂是表1-B中的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0170] 表1-B

[0171]

编号	结构	名称
57		(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰)-5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺

[0172] 在一些实施方式中,所述组合产品呈药物组合物的形式。

[0173] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

[0174] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

[0175] 在一些实施方式中,所述Bc1-2抑制剂和化疗药先后施用的时间间隔可为约1分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、或约12周。

[0176] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,各自呈单独的剂量单元形式)的含有所述Bc1-2抑制剂和化疗药的本发明的组合产品,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0177] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,剂量单元形式)的含有所述Bcl-2抑制剂和化疗药的本发明的组合产品,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0178] 在一些实施方式中,所述组合产品可以通过下述方式施用:口服、口腔、吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道粘膜、透黏膜、局部给药,鼻或肠道给药;注射给药,如肌肉注射、皮下注射、髓内注射,以及鞘内、脑部直接给药、原位给药、皮下、腹腔内、静脉注射、关节内滑膜、胸骨内、肝内、病灶内,颅内、腹腔、鼻腔、或眼内注射或其他药物递送方式。

[0179] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.0025-1500mg/日的量给药。所述Bcl-2抑制剂的量是1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、460mg、470mg、480mg、487mg、490mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg,以及所述各量之间的范围,例如,1mg-1000mg、30mg-900mg、30mg-800mg、30mg-900mg、30mg-800mg、30mg-700mg、30mg-600mg、30mg-500mg、30mg-490mg、30mg-487mg等,且所述化疗药或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.005mg/日至约5000mg/日的量给药。所述化疗药的量,如拓扑替康的量,是0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、2mg、3mg、4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.88mg、4.9mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg,以及所述各量之间的范围,例如,0.1mg-1000mg、0.5mg-1000mg、1mg-1000mg、4.88mg-1000mg、4.88mg-900mg、4.88mg-800mg、4.88mg-700mg、4.88mg-600mg、4.88mg-500mg、4.88mg-400mg、4.88mg-300mg、4.88mg-200mg、4.88mg-100mg、4.88mg-50mg、4.88mg-10mg等。

[0180] 在一些实施方式中,所述组合产品还包含药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0181] 在一些实施方式中,所述组合产品呈片剂、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂、粉剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂和注射剂的形式。

[0182] 在本发明的第二方面涉及Bcl-2抑制剂和化疗药在制备用于预防和/或治疗疾病的药物中的用途,所述疾病选自癌症。

[0183] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是如在本发明的第一方面中所具体描述的那些化合物(例如,化合物I-A)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0184] 在一些实施方式中,所述药物呈药物组合物的形式。

[0185] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

[0186] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

[0187] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药先后施用的时间间隔可为约1分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、或约12周。

[0188] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,各自呈单独的剂量单元形式)的含有所述Bcl-2抑制剂和化疗药的本发明的药物,每天施用包括但

不限于：1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0189] 在一些实施方式中，可以根据需要，将所述呈药物组合物的形式（优选地，剂量单元形式）的含有所述Bcl-2抑制剂和化疗药的本发明的药物，每天施用包括但不限于：1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0190] 在一些实施方式中，所述药物可以通过下述方式施用：口服、口腔、吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道粘膜、透黏膜、局部给药，鼻或肠道给药；注射给药，如肌肉注射、皮下注射、髓内注射，以及鞘内、脑部直接给药、原位给药、皮下、腹腔内、静脉注射、关节内滑膜、胸骨内、肝内、病灶内，颅内、腹腔、鼻腔、或眼内注射或其他药物递送方式。

[0191] 在一些实施方式中，所述Bcl-2抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及所述MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的每日给药量如在上述发明详述中的本发明第一方面所述。

[0192] 进一步地，在本发明中所述的癌症包括但不限于选自下述的癌症：肾上腺癌、淋巴上皮瘤、腺样细胞癌、淋巴瘤、听神经瘤、急性淋巴细胞白血病、肢端黑色素瘤、急性髓系白血病、肢端汗腺瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性嗜酸粒细胞白血病、肝癌、急性红细胞白血病、小细胞肺癌、急性淋巴细胞白血病、非小细胞肺癌、急性巨核细胞白血病、MALT淋巴瘤、急性单核细胞白血病、恶性纤维组织细胞瘤、急性早幼粒细胞白血病、恶性外周神经鞘瘤、腺癌、恶性海马肿瘤、腺样囊性癌、套细胞淋巴瘤、腺瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、肥大细胞白血病、腺鳞癌、纵隔生殖细胞肿瘤、脂肪组织肿瘤、乳腺髓样癌、肾上腺皮质癌、甲状腺髓样癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、成神经管细胞瘤、侵袭性NK细胞白血病、黑色素瘤、艾滋病相关淋巴瘤、脑膜瘤、肺泡横纹肌肉瘤、默克尔细胞癌、肺泡软组织肉瘤、间皮瘤、成釉细胞瘤、转移性尿路上皮癌、间变性大细胞淋巴瘤、混合苗勒氏肿瘤、甲状腺未分化癌、粘液性肿瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血管平滑肌脂肪瘤、肌肉组织肿瘤、血管肉瘤、蕈样真菌病、星形细胞瘤、粘液样脂肪肉瘤、非典型畸形性横纹肌样瘤、粘液瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、粘液肉瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、鼻咽癌、B细胞淋巴瘤、神经鞘瘤、基底细胞癌、神经母细胞瘤、胆道癌、神经纤维瘤、膀胱癌、神经瘤、胚细胞瘤、结节性黑色素瘤、骨癌、眼癌、布伦纳瘤、少突细胞瘤、褐色肿瘤、少突神经胶质瘤、伯基特氏淋巴瘤、嗜酸细胞瘤、乳腺癌、鞘膜脑膜瘤、脑癌、视神经肿瘤、口腔癌原位癌、骨肉瘤、癌肉瘤、卵巢癌、软骨肿瘤、肺上沟瘤、水泥瘤、乳头状甲状腺癌、骨髓瘤、副神经节瘤、软骨瘤、松果体母细胞瘤、脊索瘤、松果细胞瘤、绒毛膜癌、垂体瘤、脉络丛乳头状瘤、垂体腺瘤、肾透明细胞肉瘤、垂体瘤、颅咽管瘤、浆细胞瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、多胚胎瘤、宫颈癌、前驱体T淋巴母细胞淋巴瘤、结直肠癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、德戈斯病、原发性积液淋巴瘤、增生性小圆细胞瘤、原发性腹膜癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、胚胎发育不良的神经上皮肿瘤、胰腺癌、无性细胞瘤、咽癌、胚胎癌、腹膜假粘液瘤、内分泌腺肿瘤、肾细胞癌、内胚窦瘤、肾髓样癌、肠病相关的T细胞淋巴瘤、视网膜母细胞瘤、食道癌、横纹肌瘤、胎中胎、横纹肌肉瘤、纤维瘤、Richter's征转化、纤维肉瘤、直肠癌、滤泡性淋巴瘤、肉瘤、滤泡性甲状腺癌、神经鞘瘤病、神经节细胞瘤、精原细胞瘤、胃肠癌、支持细胞瘤、生殖细胞肿瘤、性索-性腺间质瘤、妊娠绒毛膜癌、印戒细胞癌、巨细胞成纤维细胞瘤、皮肤癌、骨巨细胞瘤、小蓝圆细胞瘤、胶质瘤、小细胞癌、多形性胶质母细胞瘤、软组织肉瘤、胶质瘤、生长抑素瘤、胶质瘤病、煤烟疣、胰高血糖素瘤、脊柱肿瘤、性腺母细胞瘤、脾边缘区淋巴瘤、颗粒细胞瘤、

鳞状细胞癌、雌激素瘤、滑膜肉瘤、胆囊癌、Sezary疾病、胃癌、小肠癌、毛细胞白血病、鳞状细胞癌、血管母细胞瘤、胃癌、头颈癌、T细胞淋巴瘤、血管外皮细胞瘤、睾丸癌、血液系统恶性肿瘤、肉瘤肝母细胞瘤、甲状腺癌、肝脾T细胞淋巴瘤、移行细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、非霍奇金淋巴瘤、脐尿管癌、浸润性小叶癌、泌尿生殖系统癌、肠癌、尿路上皮癌、肾癌、葡萄膜黑色素瘤、喉癌、子宫癌、恶性雀斑样痣、疣状癌、致死性中线癌、视觉通路胶质瘤、白血病、外阴癌、睾丸间质细胞瘤、阴道癌、脂肪肉瘤、瓦尔登斯特伦的巨球蛋白血症、肺癌、腺淋巴瘤、淋巴管瘤、肾母细胞瘤和淋巴管肉瘤。

[0193] 优选地,所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌(包括结直肠癌)、食管癌、头颈癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、间皮瘤、胆管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、黑色素瘤、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、肾癌、唾液腺癌、梭形细胞癌引起的转移瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤,以及恶性血液病,例如急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、套细胞淋巴瘤(MCL)。

[0194] 最优选地,所述癌症是小细胞肺癌(SCLC)。

[0195] 在本发明的第三方面涉及一种用于预防和/或治疗疾病的组合产品,所述组合产品包含Bcl-2抑制剂和化疗药,所述疾病选自癌症。进一步地,所述癌症包括但不限于如在上述发明详述中本发明的第二方面所述的那些癌症。

[0196] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是如在本发明的第一方面中所具体描述的那些化合物(例如,化合物I-A)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0197] 在一些实施方式中,所述组合产品呈药物组合物的形式。

[0198] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

[0199] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

[0200] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药先后施用的时间间隔可为约1分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、或约12周。

[0201] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,各自呈单独的剂量单元形式)的含有所述Bcl-2抑制剂和化疗药的本发明的组合产品,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0202] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,剂量单元形式)的含有所述Bcl-2抑制剂和化疗药的本发明的组合产品,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0203] 在一些实施方式中,所述组合产品可以通过下述方式施用:口服、口腔、吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道粘膜、透黏膜、局部给药,鼻或肠道给药;注射给药,如肌肉注射、皮下注射、髓内注射,以及鞘内、脑部直接给药、原位给药、皮下、腹腔内、静脉注射、关节内滑膜、胸骨内、肝内、病灶内,颅内、腹腔、鼻腔、或眼内注射或其他药物递送方式。

[0204] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及所

述化疗药或其药学上可接受的盐或溶剂化物的每日给药量如在上述发明详述中的本发明第一方面所述。

[0205] 在本发明的第四方面涉及一种预防和/或治疗疾病的方法,包括对有此需要的受试者施用预防和/或治疗有效量的Bcl-2抑制剂和化疗药,所述疾病是癌症。进一步地,所述癌症包括但不限于如在上述发明详述中本发明的第二方面所述的那些癌症。

[0206] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂是如在本发明的第一方面中所具体描述的那些化合物(例如,化合物I-A)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0207] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药呈药物组合物的形式。

[0208] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药各自呈单独的制剂形式。

[0209] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药同时或先后施用。

[0210] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药先后施用的时间间隔可为约1分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、或约12周。

[0211] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,各自呈单独的剂量单元形式)的所述Bcl-2抑制剂和化疗药,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0212] 在一些实施方式中,可以根据需要,将所述呈药物组合物的形式(优选地,剂量单元形式)的所述Bcl-2抑制剂和化疗药,每天施用包括但不限于:1次、2次、3次、4次、5次或6次。

[0213] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂和化疗药可以通过下述方式施用:口服、口腔、吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道粘膜、透黏膜、局部给药,鼻或肠道给药;注射给药,如肌肉注射、皮下注射、髓内注射,以及鞘内、脑部直接给药、原位给药、皮下、腹腔内、静脉注射、关节内滑膜、胸骨内、肝内、病灶内,颅内、腹腔、鼻腔、或眼内注射或其他药物递送方式。

[0214] 在一些实施方式中,所述Bcl-2抑制剂每天的施用量是0.017mg/kg、0.083mg/kg、0.17mg/kg、0.33mg/kg、0.5mg/kg (60kg受试者每天30mg)、0.67mg/kg、0.83mg/kg、1mg/kg、1.16mg/kg、1.33mg/kg、1.5mg/kg、1.67mg/kg、2.5mg/kg、3.33mg/kg、4.17mg/kg、5mg/kg、5.83mg/kg、6.67mg/kg、7.5mg/kg、7.67mg/kg、7.83mg/kg、8mg/kg、8.12mg/kg (60kg受试者每天487mg)、8.16mg/kg、8.33mg/kg、9.17mg/kg、10mg/kg、10.83mg/kg、11.66mg/kg、12.5mg/kg、13.33mg/kg、14.17mg/kg、15mg/kg、15.83mg/kg、16.67mg/kg,以及所述各施用量之间的范围,例如,0.017mg-16.67mg/kg、0.083mg-16.67mg/kg、0.17mg-16.67mg/kg、0.33mg-16.67mg/kg、0.5mg-15mg/kg、0.5mg-13.33mg/kg、0.5mg-11.67mg/kg、0.5mg-10mg/kg、0.5mg-8.33mg/kg、0.5mg-8.16mg/kg、0.5mg-8.12mg/kg等,且所述化疗药,如拓扑替康每天的施用量是0.001mg/kg、0.005mg/kg、0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg、0.05mg/kg、0.06mg/kg、0.07mg/kg、0.08mg/kg (实施例拓扑替康小鼠1mg/kg/12.3)、0.09mg/kg、0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg,以及所述各量之间的范围,例如,0.001mg-

500mg/kg、0.005mg-500mg/kg、0.01mg-500mg/kg、0.05mg-500mg/kg、0.08mg-500mg/kg、0.08mg-400mg/kg、0.08mg-300mg/kg、0.08mg-200mg/kg、0.08mg-100mg/kg、0.08mg-50mg/kg、0.08mg-10mg/kg、0.08mg-1mg/kg、0.08mg-0.5mg/kg、0.08mg-0.1mg/kg等。

[0215] 最后,WO 2018/027097以其整体并为了所有目的通过引用并入本文。

具体实施方式

[0216] 下面通过具体的实施例、对照例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例、对照例仅仅是用于更详细具体地说明之用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0217] 实施例1.本发明所使用的一般实验方法

[0218] (1) WST实验

[0219] 通过基于水溶性四唑盐(WST)的CCK-8(Cell Counting Kit-8)实验检测抗增殖作用(Ishiyama M,Tominaga H,Shiga M et al.,A combined assay of cell viability and in vitro cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet.Biol.Pharm.Bull 19(11) 1518-1520(1996),Vol.19, No.11.和Tominaga H,Ishiyama M,Ohseto F et al.,A water-soluble tetrazolium salt useful for colorimetric cell viability assay.Anal.Comm.,1999,36,47-50.)。细胞接种于96孔板中,并以不同浓度受试物处理72小时。通过使用9个不同浓度不同浓度(拓扑替康,其中在 10^{-2} 至 10^2 中间按3倍梯度选取9个浓度)与3个不同浓度的化合物6作用72小时,测试化合物6与该药物的联合作用。每个测试剂量做3复孔。

[0220] 通常,选择受试物9个系列剂量,100 μ l/孔加到96孔板。对于联合实验,2个受试物的终体积为100 μ l/孔。每个测试剂量做3复孔。在同一培养板上选3-6孔加入100 μ l稀释液作为对照组,另设3-6孔作为空白对照。除空白对照孔外,每孔加入100 μ l细胞悬液(含有合适细胞数,以确保需要检测时细胞对照组的细胞刚好铺满孔底面)到相同96孔板。培养板于37 $^{\circ}$ C,CO₂培养箱中培养72小时。培养结束时,对于贴壁细胞,除去待测孔内旧液,加入100 μ l/孔CCK-8检测液(含10% CCK-8,5% FBS的相应培养基)。对于悬浮细胞,直接加入20 μ l/孔CCK-8原液。培养板继续37 $^{\circ}$ C,CO₂培养箱中孵育2-4小时。

[0221] 酶标仪(SpectraMax Plus 384,Molecular Devices,LLC.,US) A450nm检测OD值。使用3复孔平均OD值,通过下列公式计算细胞存活率百分比:

[0222] $(O.D. \text{测试孔} - O.D. \text{空白对照孔}) / (O.D. \text{细胞对照孔} - O.D. \text{空白对照孔}) \times 100$ 。

[0223] 使用Graphpad Prism 6.0软件的非线性回归数据分析方法计算IC₅₀。

[0224] 对于联合实验,通过单药对照的3复孔平均OD值归一化处理后计算细胞存活率。通过联合曲线与单药曲线的IC₅₀进行比较以通过观察联合用药组曲线左移是否左移来确定2个化合物的协同作用。

[0225] (2) 体内药效学实验评估方法

[0226] 细胞接种法建立人肿瘤免疫缺陷小鼠皮下异种移植瘤模型:收集对数生长期的肿瘤细胞,计数后重悬于1 \times PBS,调整细胞悬液浓度至 $2.5-5 \times 10^7$ /mL。用1mL注射器(4号针头)在免疫缺陷小鼠右侧背部皮下接种肿瘤细胞, $5-10 \times 10^6$ /0.2mL/鼠(实验动物购自北京维通利华实验动物技术有限公司SCXK(京)2012-0001)。所有动物实验操作严格遵守吉玛基因股份有限公司和苏州亚盛药业有限公司实验动物使用和管理规范。相关参数的计算参考

中国CFDA《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》。本研究所用NCI-H146细胞由美国密西根大学王少萌教授惠赠。

[0227] 实验期间每周测定两次动物体重和肿瘤大小。每天观察动物的状态以及有无死亡等情况发生。常规监测包括了肿瘤生长及治疗对动物正常行为的影响,具体内容有实验动物的活动性、摄食和饮水情况、体重增加或降低情况、眼睛、被毛及其它异常情况。实验过程中观察到的死亡和临床症状均记录在原始数据中。整个给药、小鼠体重及肿瘤体积的测量操作均在超净工作台中进行。根据实验方案要求,末次给药结束后,收集血浆和肿瘤组织,称重并拍照记录。血浆和肿瘤样本-80℃冻存备用。

[0228] 肿瘤体积(Tumor volume,TV)的计算公式为: $TV=a \times b^2/2$ 。其中a、b分别代表肿瘤测量长和宽。相对肿瘤体积(relative tumor volume,RTV)计算公式为: $RTV=V_t/V_1$ 。其中 V_1 为分组给药时的肿瘤体积, V_t 为给药后某天测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率T/C(%),计算公式分别为:相对肿瘤增殖率T/C(%) = $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, T_{RTV} 为治疗组RTV, C_{RTV} 为媒介物对照组RTV;肿瘤缓解率(%)为治疗后荷瘤小鼠出现SD(疾病稳定)、PR(肿瘤部分消退)及CR(肿瘤完全消退)的数目除以本组小鼠总数 $\times 100\%$ 。

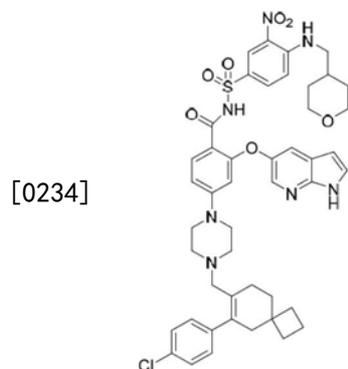
[0229] 动物体重变化(Change of body weight%) = (测量体重-分组时体重)/分组时体重 $\times 100\%$ 。

[0230] 疗效评价标准:根据中国CFDA《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》(2006年11月),T/C(%)值 $\leq 40\%$ 并经统计学分析 $p < 0.05$ 为有效。若小鼠的体重下降超过20%或药物相关的死亡数超过20%,则认为该药物剂量具有严重毒性。

[0231] 协同性分析采用以下公式⁶:协同因子 = $((A/C) \times (B/C)) / (AB/C)$;A=A药单药组的RTV值;B=B药单药组的RTV值;C=媒介物对照组的RTV值,AB=AB联合用药组的RTV值(Clark R.Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models[J].Breast Cancer Research&Treatment,1997,46(2-3):255-278)。若协同因子 > 1 ,则具有协同作用;若协同因子 $= 1$,则具有相加作用;若协同因子 < 1 ,则具有拮抗作用。

[0232] 实施例2.Bcl-2抑制剂的示例性化合物(化合物3、6和13)的制备

[0233] (1) 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰)苯甲酰胺的合成(化合物3)

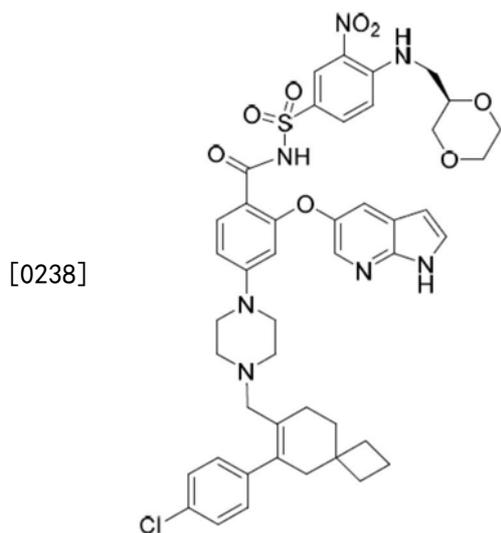


[0235] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸(1.75g,3mmol),3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-

4-基) 甲基) 氨基) 苯磺酰胺 (1.43g, 4.5) 在室温下使EDCI (1.15g, 6mmol) 和4-(N,N-二甲基氨基) 吡啶 (550mg, 4.5mmol) 和二氯甲烷 (40ml) 反应过夜, 然后加入水。用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 浓缩并通过硅胶柱纯化, 得到2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基) 螺[3.5]壬-6-烯-7-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 氨基) 苯基) 磺酰) 苯甲酰胺 (1.7g, 64.4%), 为黄色固体。

[0236] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.34 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00-1.67 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

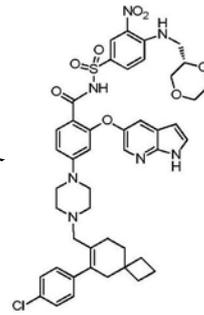
[0237] (2) (R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基) 甲基) 氨基)-3-硝基苯基) 磺酰)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基) 螺[3.5]壬-6-烯-7-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺的合成(化合物13)



[0239] 采用类似于合成化合物3所述的方法制备标题化合物。

[0240] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.45 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.87 (dd, J=11.8, 4.2Hz, 3H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (dd, J=11.7, 2.9Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.29 (dq, J=3.2, 1.6Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.00-1.77 (m, 6H)。

[0241] 同样地,类似于合成化合物13所述的方法制备



(化合物6),具体参

考W02018/027097。

[0242] 实施例3.拓扑替康单药以及拓扑替康和化合物6联合用药对不同恶性肿瘤细胞的影响体外数据

[0243] (1) 实验方法如实施例1第(1)部分所述。在WST实验中测定拓扑替康单药以及拓扑替康和化合物6联合用药在下述恶性肿瘤细胞中的细胞存活率(%) :NCI-H146(小细胞肺癌(SCLC))。

[0244] 如图1所示,在NCI-H146小细胞肺癌(SCLC)中,化合物6与化疗药拓扑替康联合用药,对肿瘤细胞的增殖抑制作用增强。

[0245] 具体地,在NCI-H146(SCLC)中,拓扑替康单药的抑制增殖的IC₅₀为0.127,而拓扑替康与化合物6(0.04μM、0.08μM、0.12μM)的抑制增殖的IC₅₀分别为0.026、0.022和0.023;在另一个NCI-H146(SCLC)中,拓扑替康单药的抑制增殖的IC₅₀为0.068,而拓扑替康与化合物6(0.1μM、0.2μM、0.4μM)的抑制增殖的IC₅₀分别为0.009、0.013和0.008。

[0246] (3) 小结

[0247] 由此可见,体外实验中,当拓扑替康和化合物6时,在血液学恶性肿瘤的体外抗增殖活性得到进一步增强,且通过联合给药曲线与单药曲线的IC₅₀进行比较,观察到联合用药组曲线左移。因此,拓扑替康与化合物6联用具有协同作用。

[0248] 实施例4.拓扑替康单药以及拓扑替康和化合物6联合用药对人NCI-H146(SCLC)小鼠异种移植瘤模型的影响

[0249] (1) 实验方法如实施例1第(2)部分所述。本实验建立了NCI-H146人肿瘤细胞来源的SCLC小鼠异种移植瘤模型(Gould SE et al.Translational value of mouse models in oncology drug development.Nature medicine.2015 21,431-439)。在肿瘤体积长至100-200mm³时,根据肿瘤体积和小鼠体重进行随机分组,并在该模型上开展了两个独立的体内实验,以评价化合物6与化疗剂TPT(拓扑替康)联合用药的抗肿瘤作用。

[0250] 在本实验中,化合物6按100mg/kg剂量,p.o.,qd方案给药;TPT按1mg/kg,p.o.,d1-5/w(即给药5天后间隔2天)方案给药。治疗一周后,TPT组动物体重减轻约5%,为防止体重进一步减轻,TPT的给药方案调整为d1-3/w(即给药3天后间隔4天),再持续治疗一周(研究编号APS-EF-51-2017-NCI-H146)。

[0251] (2) 实验结果

[0252] 如图2A和表1所示,在给药结束时(即给药后第21天),化合物6单药组显示出中等的抗肿瘤活性,T/C值为49%(P<0.05),没有出现CR,PR或SD(缓解率为0%)。TPT表现出有效的抗肿瘤活性,T/C值为5%(P<0.01)。在5只接受TPT治疗的小鼠中,2只出现CR,3只出现PR(缓解率为100%)。化合物6与TPT联合用药组的T/C值达到0%(P<0.01)。在给药结束时,所

有5只接受联合用药治疗的小鼠均出现CR(缓解率为100%)。虽然联合用药组的RTV值与TPT单药组比较没有统计学显著性差异,但是联合用药对肿瘤生长的抑制作用明显增强,表现为所有5只接受联合用药治疗的小鼠均出现CR。在停药后的观察中发现(给药后第46天),化合物6单药组,TPT单药组和联合治疗组的缓解率分别转为0%、40%(2/5CR)和100%(3/5CR、1/5PR和1/5SD),进一步证实了联合治疗的持续药效。

[0253] 表1. 化合物6单药或与拓扑替康联合用药在人NCI-H146 (SCLC) 小鼠异种移植瘤模型中的抗肿瘤作用

治疗	给药后第21天 RTV (均值±标准误)	给药后第21天 T/C (%)	给药后第35天 RTV (均值±标准误)	给药后第35天 T/C (%)	给药后第21天肿瘤缓解率 % ^a	给药后第46天肿瘤缓解率 % ^a
无治疗	5.16 ± 1.05	-	9.48 ± 2.00	-	0/5 CR、0/5PR、0/5SD(0%)	0/5 CR、0/5PR、0/5SD(0%)
[0254] 化合物6 100 mg/kg	2.51 ± 0.25*	49	4.89 ± 0.39	52	0/5 CR、0/5PR、0/5SD(0%)	0/5 CR、0/5PR、0/5SD(0%)
TPT 1 mg/kg	0.26 ± 0.12**	5	0.77 ± 0.35**	8	2/5 CR、3/5 PR、0/5 SD(100%)	2/5 CR、0/5 PR、0/5 SD(40%)
化合物6 + TPT	0 ± 0**##	0	0.10 ± 0.07**##	1	5/5 CR、0/5 PR、0/5 SD(100%)	3/5 CR、1/5 PR、1/5 SD(100%)
*P<0.05、**P<0.01, 与无治疗组比较; ##P<0.01, 与化合物6单药组比较; ^a 缓解包括 CR、PR 和 SD。						

[0255] (3) 结论:

[0256] 化合物6与TPT联合用药无明显副作用(图2B),可显著增加TPT单药在人NCI-H146 (SCLC) 小鼠异种移植瘤模型中的抗肿瘤效果。因此,化合物6与TPT联合用药可能在临床为小细胞肺癌(SCLC)患者带来获益。

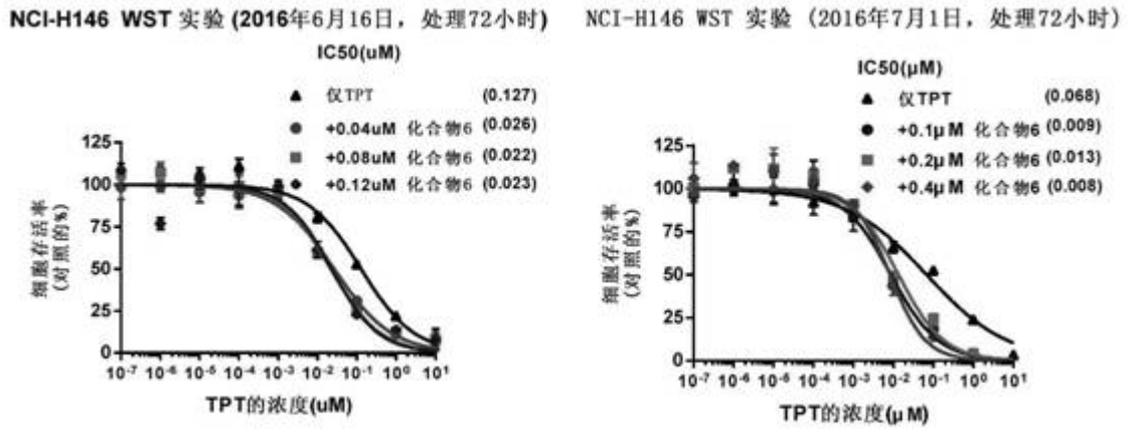
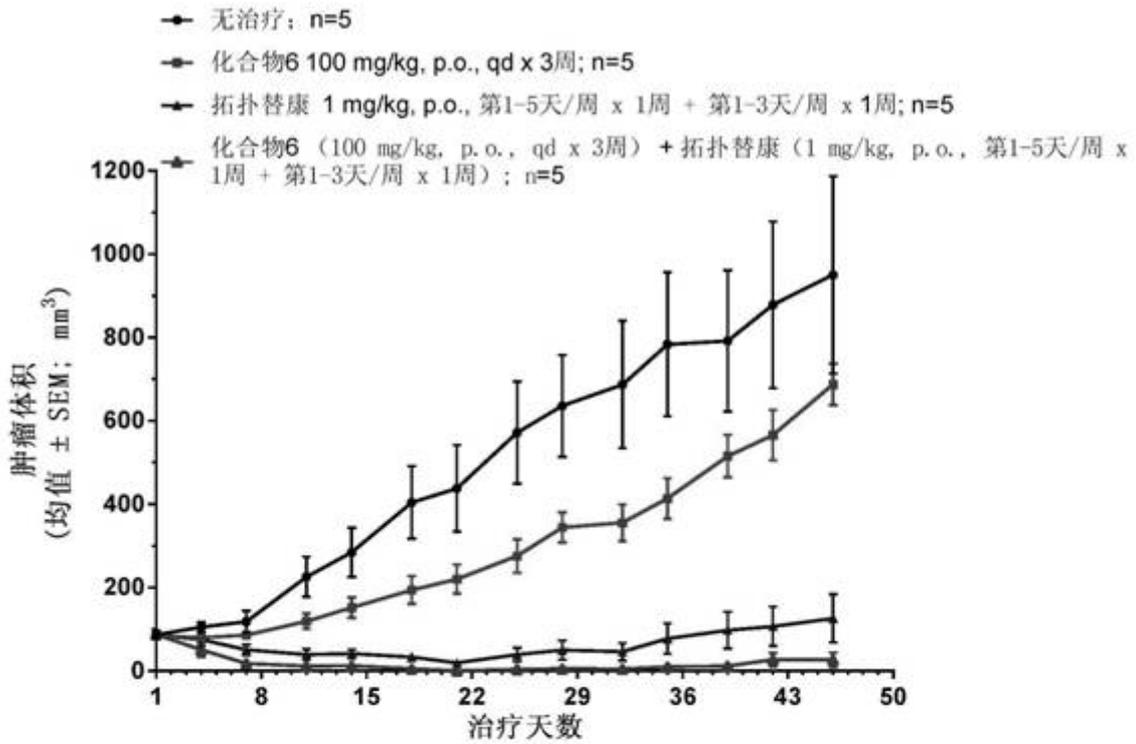


图1

A.



B.

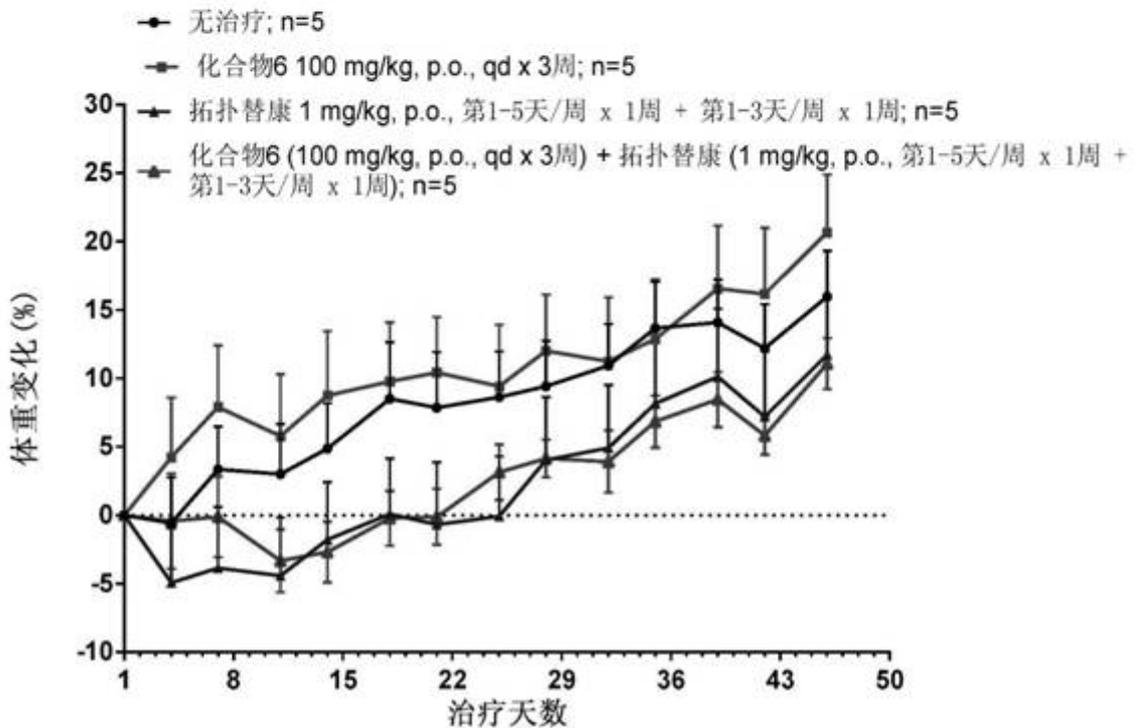


图2