



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020120928, 08.01.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.01.2018 US 62/615,857

(43) Дата публикации заявки: 25.02.2022 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.08.2020(86) Заявка РСТ:
US 2019/012704 (08.01.2019)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/139902 (18.07.2019)Адрес для переписки:
190900, г. Санкт-Петербург, ВОХ 1125, Нилова
Мария Иннокентьевна

(71) Заявитель(и):

РЕКЬЮРИУМ АйПи ХОЛДИНГС, ЛЛС
(US)

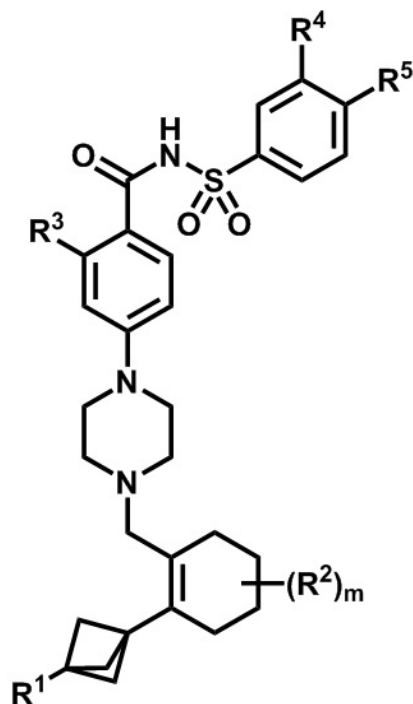
(72) Автор(ы):

ПИНЧМАН, Джозеф Роберт (US),
ХУАН, Питер Циньхуа (US),
БАНКЕР, Кевин Дуэйн (US),
СИТ, Ракеш Кумар (US),
САМАТАР, Ахмед Абди (US)(54) **БЕНЗАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:

A
8
2
6
0
2
1
0
2
0
2
RURU
2
0
2
0
1
2
0
9
2
8
A



(I),

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 галогеналкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкокси, незамещенного моно- C_1 - C_6 алкиламина и незамещенного ди- C_1 - C_6 алкиламина;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 галогеналкила и замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; или

когда m равно 2 или 3, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 галогеналкила и замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или две группы R^2 , взятые вместе с атомом (-ами), с которым (-ыми) они соединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил или замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероцикл;

R^3 представляет собой водород или галоген;

R^4 выбран из группы, состоящей из NO_2 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , галогена, циано и незамещенного C_1 - C_6 галогеналкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ и $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$;

Alk^1 и Alk^2 независимо выбраны из незамещенного C_1 - C_4 алкилена и C_1 - C_4 алкилена, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, незамещенного C_1 - C_3 алкила и незамещенного C_1 - C_3 галогеналкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 галогеналкила и замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила;

R^7 выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкокси, замещенного или

незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклила, гидроксигруппы, аминогруппы, замещенной или незамещенной монозамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной дизамещенной аминогруппы, замещенного или незамещенного N-карбамила, замещенного или незамещенного C-амидо и замещенного или незамещенного N-амидо;

R⁸ выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклила (C₁-C₆ алкила), замещенного или незамещенного ди-C₁-C₆ алкиламин (C₁-C₆ алкила) и замещенного или незамещенного моно-C₁-C₆ алкиламин (C₁-C₆ алкила);

R⁹ выбран из замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного или незамещенного C₆-C₁₀ арила;

m равно 0, 1, 2 или 3;

p и r независимо выбраны из 0 и 1; и

X¹, X² и X³ независимо выбраны из группы, состоящей из -O-, -S- и -NH-.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой галоген.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой фтор.

4. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой хлор.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил.

6. Соединение по п. 1 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1 или 5-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный метил или незамещенный этил.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ галогеналкил.

9. Соединение по п. 1 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃ или -CF₂CH₃.

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой водород.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный C₃-C₆ циклоалкил.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкокси.

14. Соединение по п. 1 или 13 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкокси.

15. Соединение по любому из пп. 1 или 13-14 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R¹ представляет собой незамещенный метокси или незамещенный этокси.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^1 представляет собой незамещенный моно- C_1-C_6 алкиламин.

17. Соединение по п. 1 или 16 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^1 представляет собой метиламин или этиламин.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^1 представляет собой незамещенный ди- C_1-C_6 алкиламин.

19. Соединение по п. 1 или 18 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^1 представляет собой ди-метиламин или ди-этиламин.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых m равно 1.

21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых m равно 2.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых m равно 3.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых один R^2 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил, а любой другой R^2 (при наличии) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 галогеналкила и замещенного или незамещенного C_3-C_6 циклоалкила.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых каждый R^2 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

25. Соединение по любому из пп. 1-19, 23 или 24 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых m равно 2; а каждый R^2 представляет собой незамещенный метил.

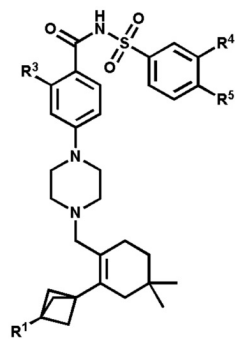
26. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых m равно 0.

27. Соединение по любому из пп. 1-19 или 21-22 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых две группы R^2 , взятые вместе с атомом (-ами), с которым (-ыми) они соединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил.

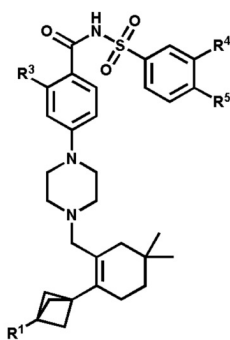
28. Соединение по любому из пп. 1-19, 21-22 или 27 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых две группы R^2 , взятые вместе с атомом (-ами), с которым (-ыми) они соединены, образуют незамещенный циклопропил.

29. Соединение по любому из пп. 1-19 или 21-22 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых две группы R^2 , взятые вместе с атомом (-ами), с которым (-ыми) они соединены, образуют замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклил.

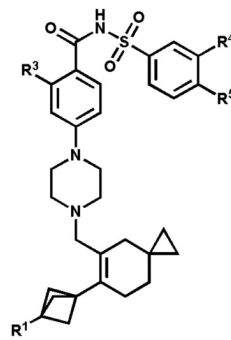
30. Соединение по любому из пп. 1-19, которое также представляет собой соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic) или формулы (Id):



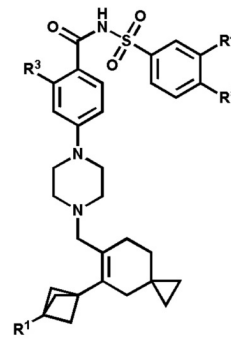
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных соединений.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором R^3 представляет собой водород.

32. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором R^3 представляет собой галоген.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой NO_2 .

34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой циано.

35. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой галоген.

36. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил.

37. Соединение по любому из пп. 1-32 или 36 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой $-CF_3$.

38. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой $S(O)R^6$.

39. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^4 представляет собой SO_2R^6 .

40. Соединение по любому из пп. 1-32 или 38-39 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

41. Соединение по любому из пп. 1-32 или 38-39 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

42. Соединение по любому из пп. 1-32 или 38-39 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил.

43. Соединение по любому из пп. 38-39 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^6 представляет собой $-CF_3$.

44. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^5 представляет собой $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X^1 представляет собой $-O-$.

46. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, в

которых X^1 представляет собой -S-.

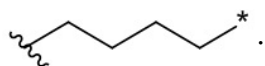
47. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X^1 представляет собой -NH-.

48. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых Alk^1 представляет собой незамещенный $-(CH_2)_{1-4}-^*$, для которого «*»

обозначает точку присоединения к R^7 .

49. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, в

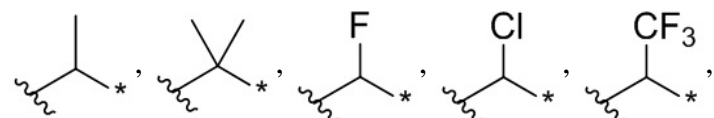
которых Alk^1 выбран из  и

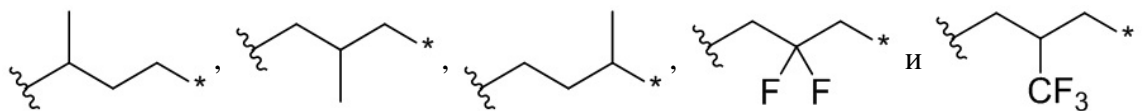
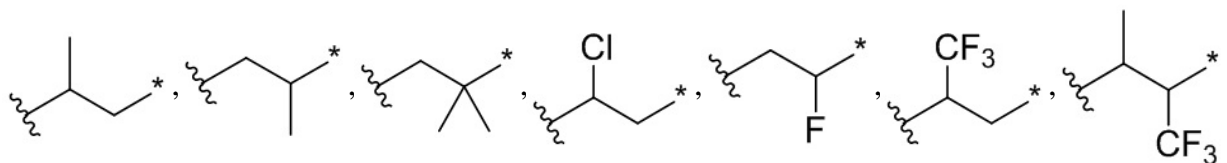


50. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых Alk^1 представляет собой замещенный $\xi-C_1-C_4$ алкилен—*, для которого «*»

обозначает точку присоединения к R^7 .

51. Соединение по любому из пп. 1-47 или 50 или его фармацевтически приемлемая

соль, в которых Alk^1 выбран из: 



52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых n равно 1.

53. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых n равно 0.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^7 представляет собой замещенную или незамещенную монозамещенную аминогруппу.

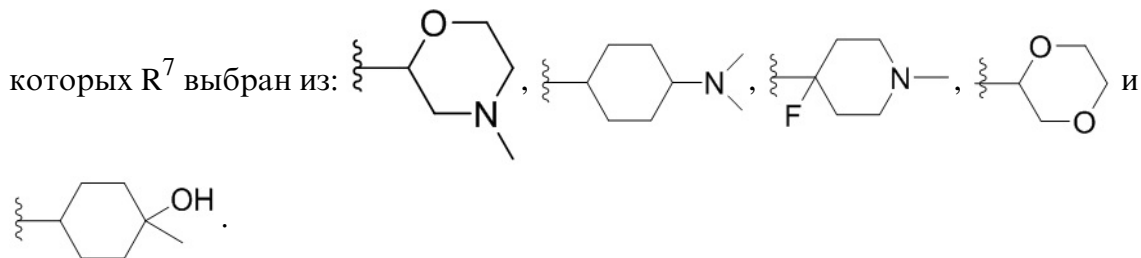
55. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^7 представляет собой замещенную или незамещенную дизамещенную аминогруппу.

56. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^7 выбран из замещенного или незамещенного N-карбамила, замещенного или незамещенного C-амидо и замещенного или незамещенного N-амидо.

57. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^7 представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил.

58. Соединение по любому из пп. 1-53 или 57 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^7 представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} спироциклоалкил.

66. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, в



67. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R⁵ представляет собой -X²-(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹.

68. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X² представляет собой -O-.

69. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X² представляет собой -S-.

70. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X² представляет собой -NH-.

71. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-70 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X³ представляет собой -O-.

72. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-70 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X³ представляет собой -S-.

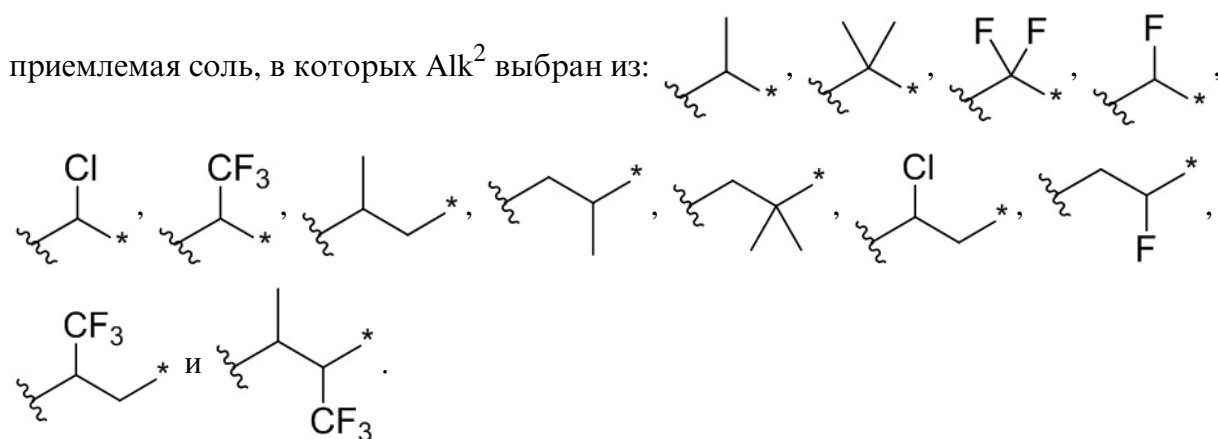
73. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-70 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X³ представляет собой -NH-.

74. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-73 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых Alk² представляет собой незамещенный -(CH₂)₁₋₄-*, для которого «*» обозначает точку присоединения к X³.

75. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-73 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых Alk² выбран из

76. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-73 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых Alk² представляет собой замещенный ξ -C₁-C₄ алкилен—*, для которого «*» обозначает точку присоединения к X³.

77. Соединение по любому из пп. 1-40, 67-73 или 76 или его фармацевтически



78. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-77 или его фармацевтически приемлемая

соль, в которых r равно 1.

79. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-73 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых r равно 0.

80. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-78 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 представляет собой замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероцикл(ил)(C_1-C_6 алкил).

81. Соединение по любому из пп. 1-43, 67-78 или 80 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 представляет собой замещенный или незамещенный 6-10-членный спиро-гетероцикл(ил)(C_1-C_6 алкил).

82. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-78 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 представляет собой замещенный или незамещенный ди- C_1-C_6 алкиламин(C_1-C_6 алкил).

83. Соединение по любому из пп. 1-43, 67-77 или 82 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 представляет собой замещенный или незамещенный ди-метиламин(C_1-C_6 алкил).

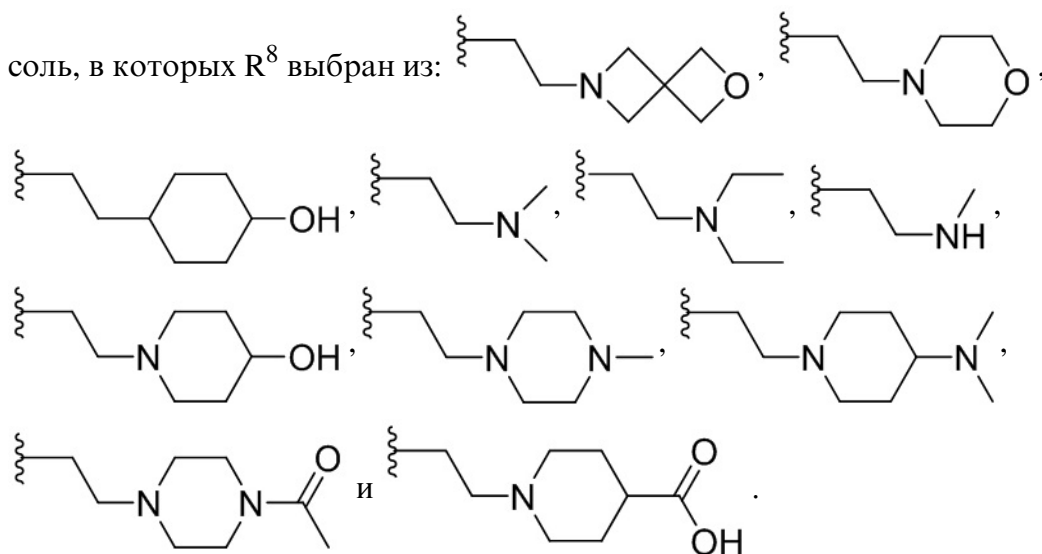
84. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-77 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 представляет собой замещенный или незамещенный моно- C_1-C_6 алкиламин(C_1-C_6 алкил).

85. Соединение по любому из пп. 1-43, 67-78 или 80-84 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 является замещенным.

86. Соединение по любому из пп. 1-43, 67-78 или 80-85 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из незамещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного C_1-C_6 алкокси, незамещенного ди- C_1-C_6 алкиламина, незамещенного ацил(C_1-C_6 алкила), незамещенного C -карбоксии, фтора, хлора и гидрокси.

87. Соединение по любому из пп. 1-43, 67-78 или 80-84 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^8 является незамещенным.

88. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-78 или его фармацевтически приемлемая



89. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-78 или его фармацевтически приемлемая

А
8
2
6
0
2
1
0
2
0
2
R
U

R
U
2
0
2
0
1
2
0
9
2
8
А

соль, в которых R^8 выбран из:

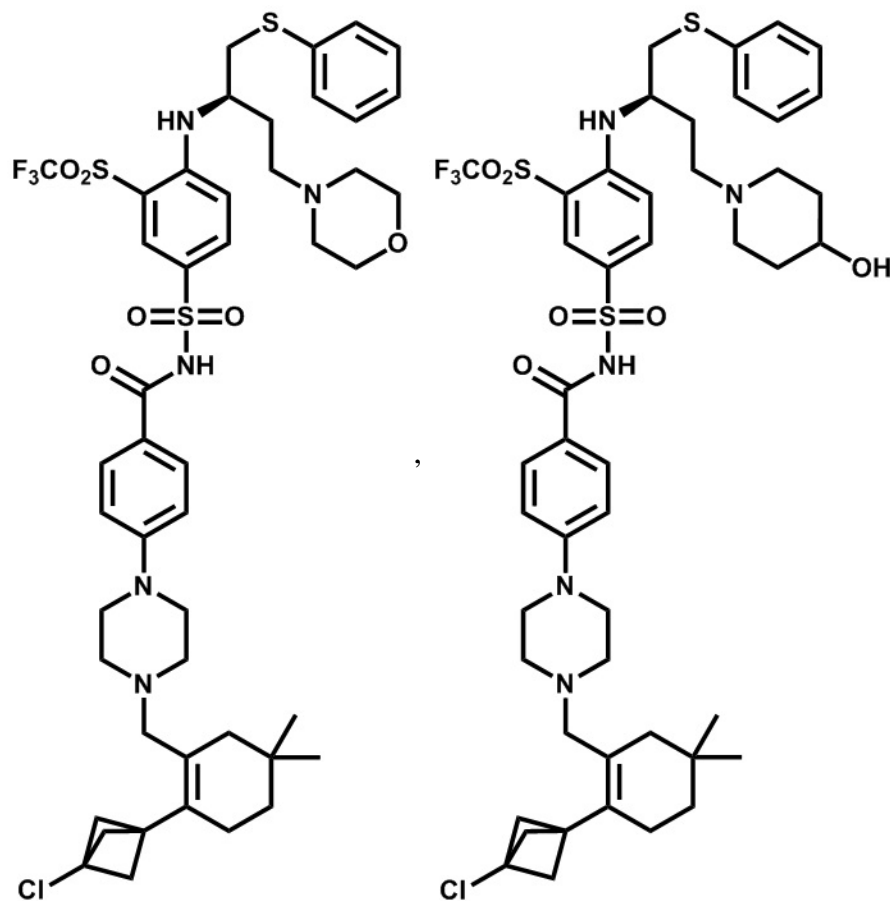
90. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-89 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^9 представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил.

91. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-90 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^9 представляет собой незамещенный C_6-C_{10} арил.

92. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-91 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^9 представляет собой незамещенный фенил.

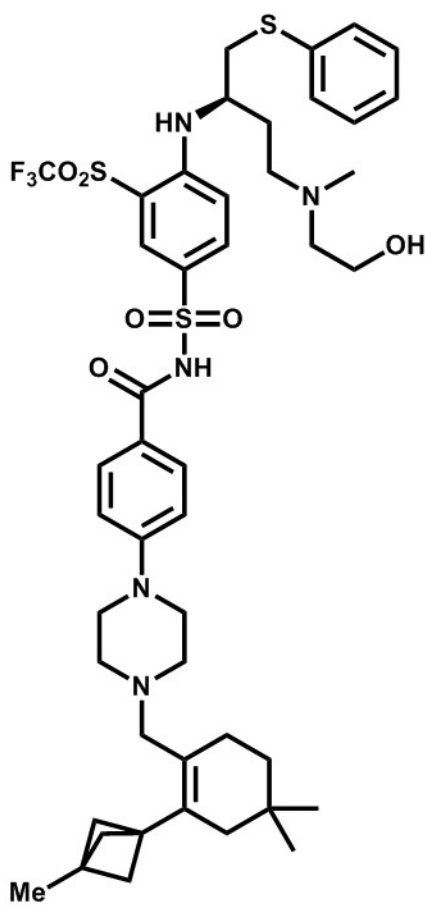
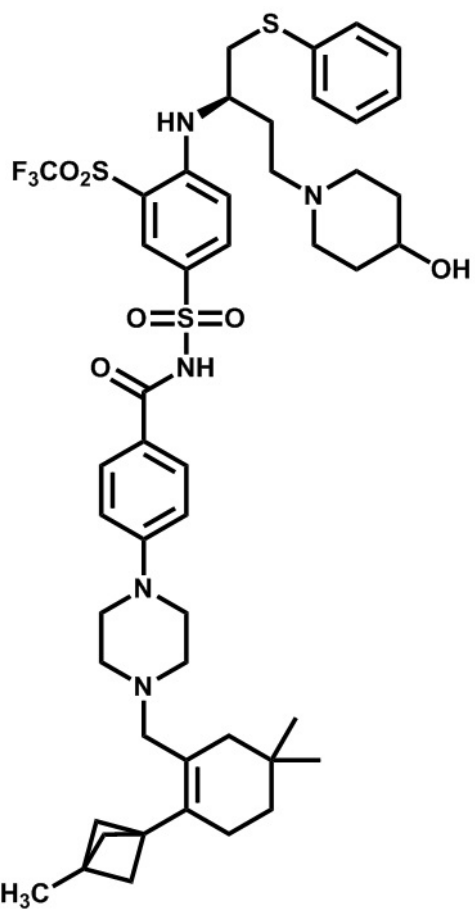
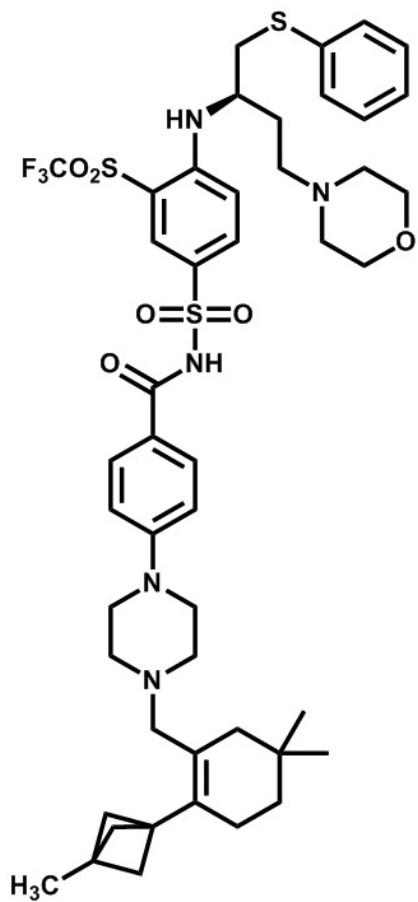
93. Соединение по любому из пп. 1-43 или 67-89 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R^9 представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетераарил.

94. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

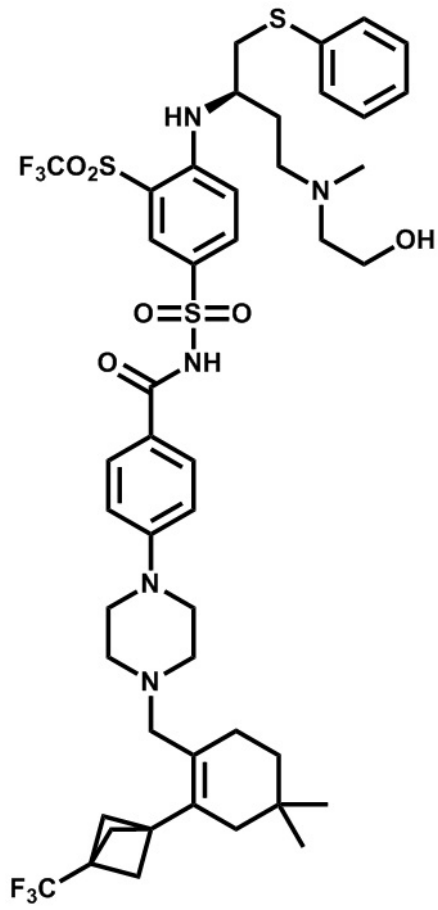
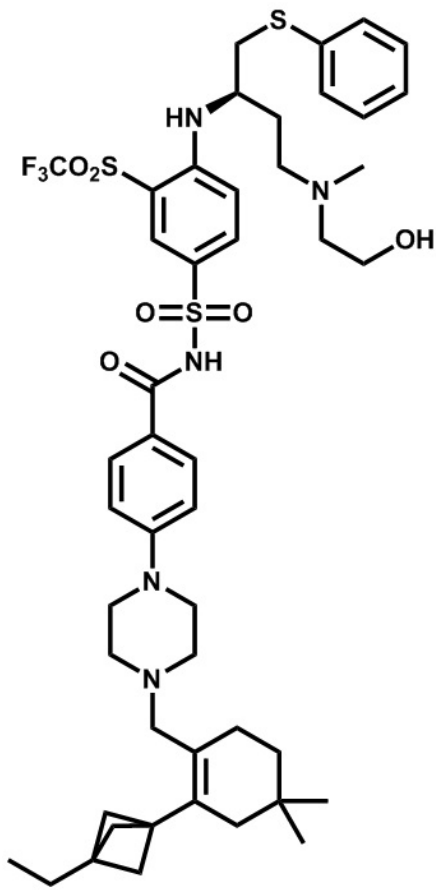


A 8260210202 RU

RU 2020120928 A

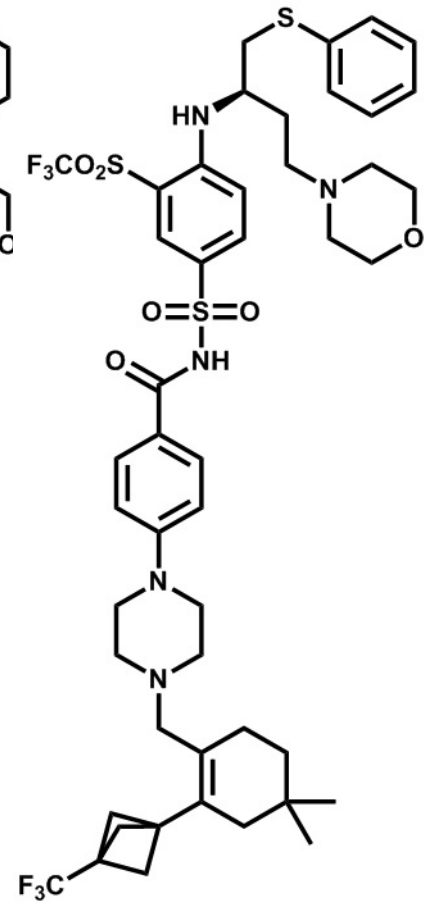
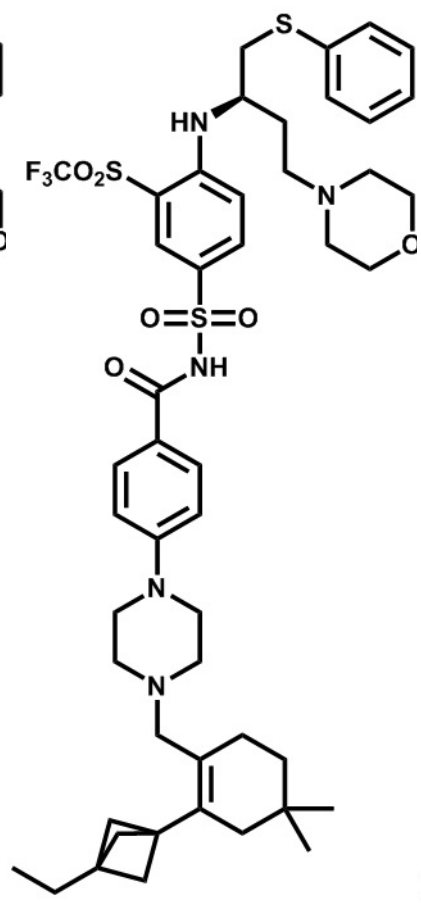
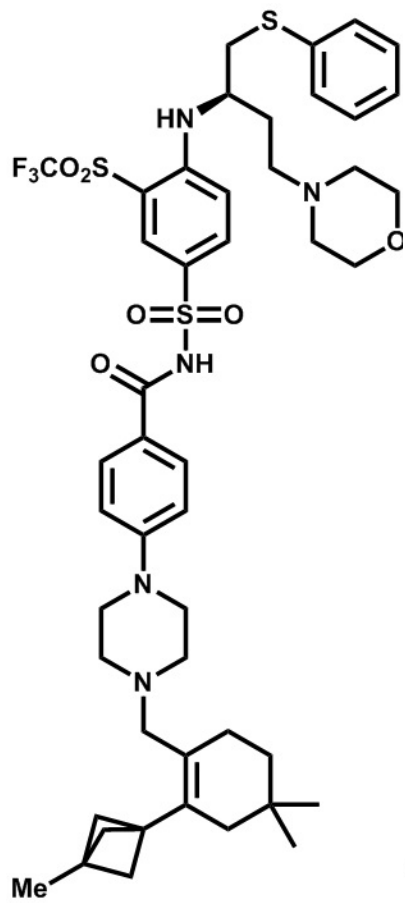


A 8260210202 RU



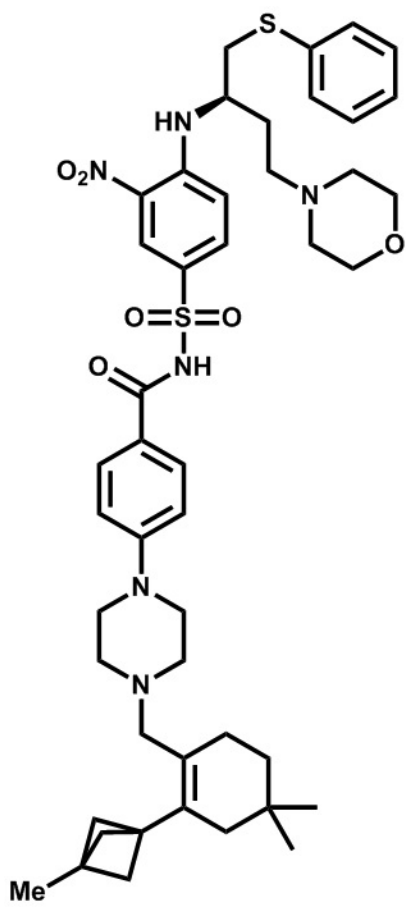
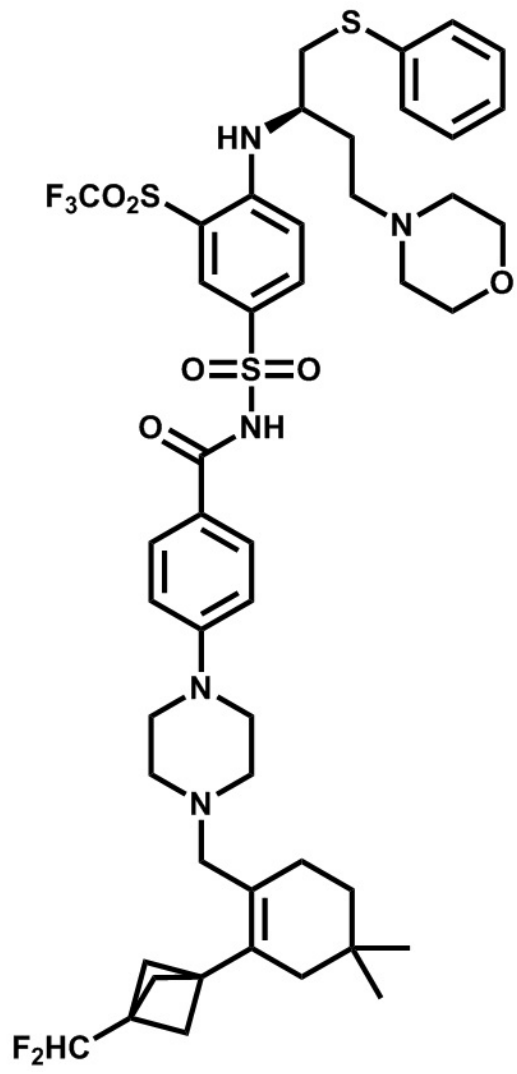
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



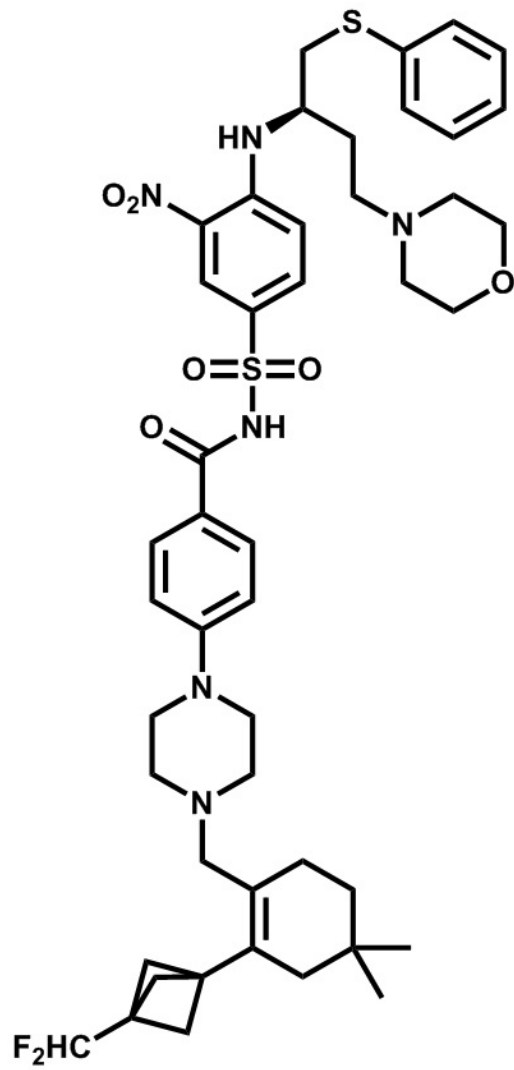
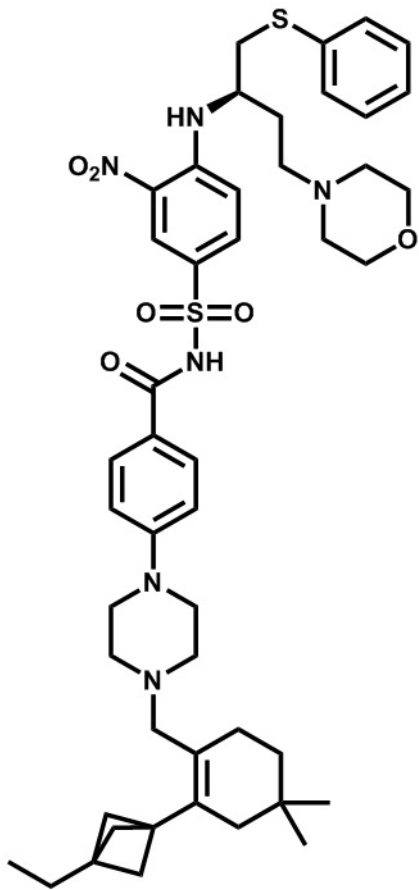
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



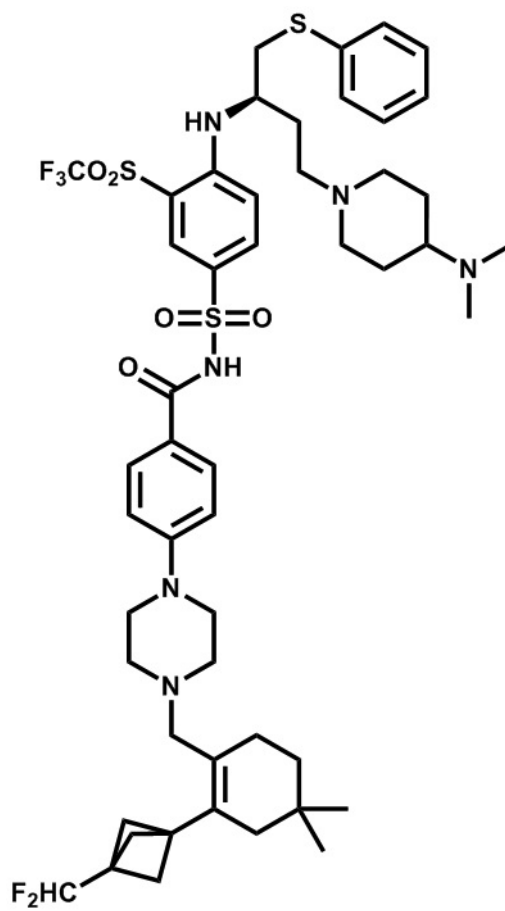
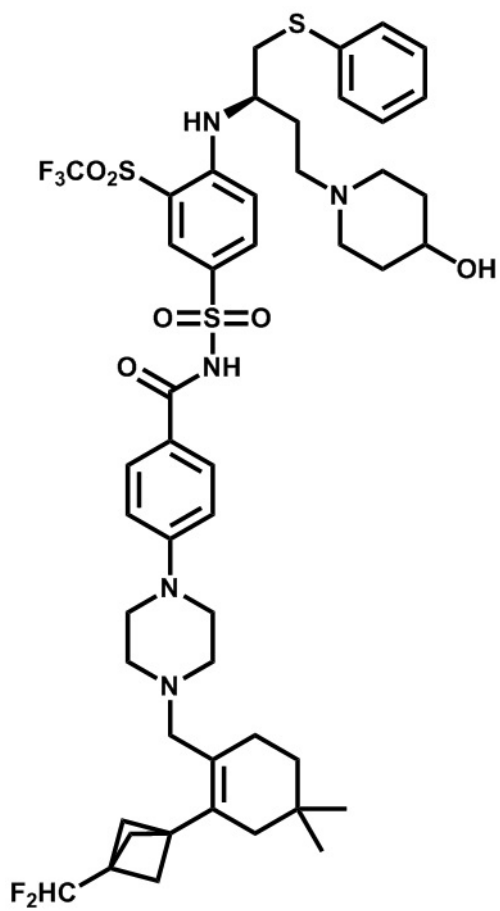
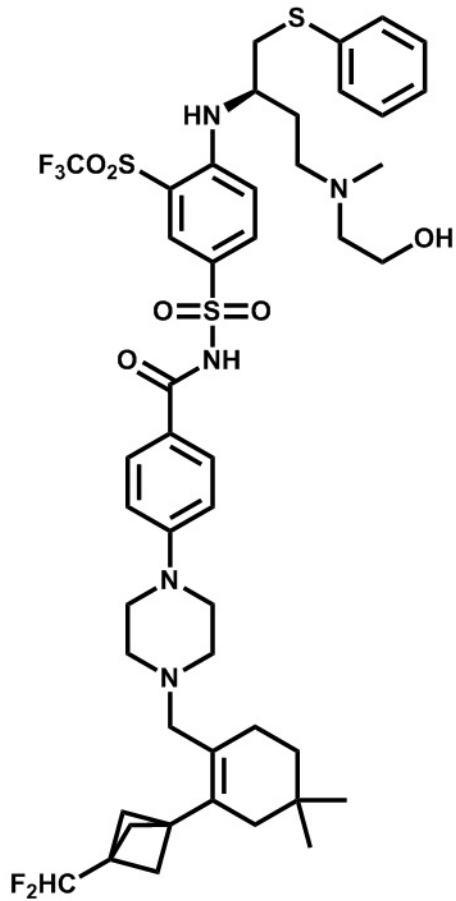
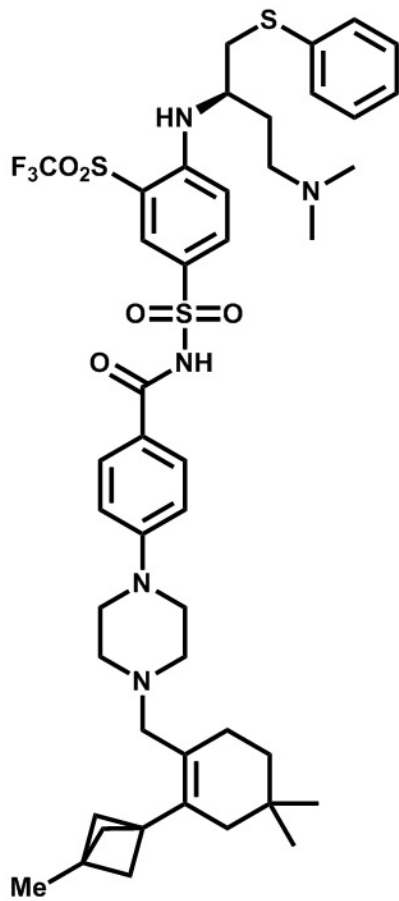
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



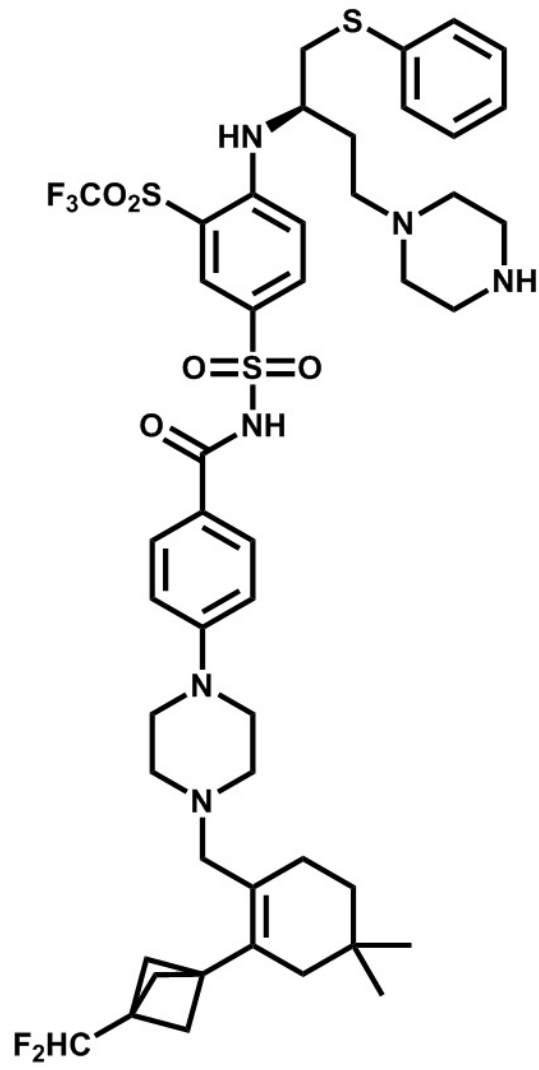
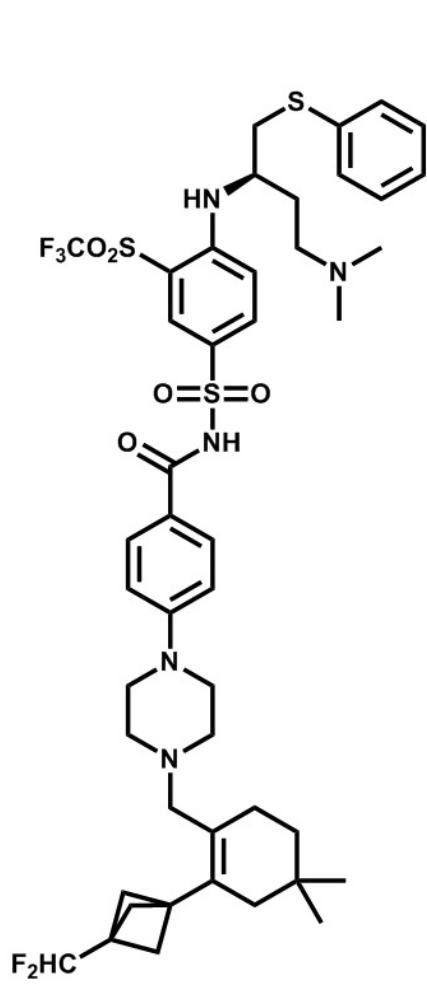
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



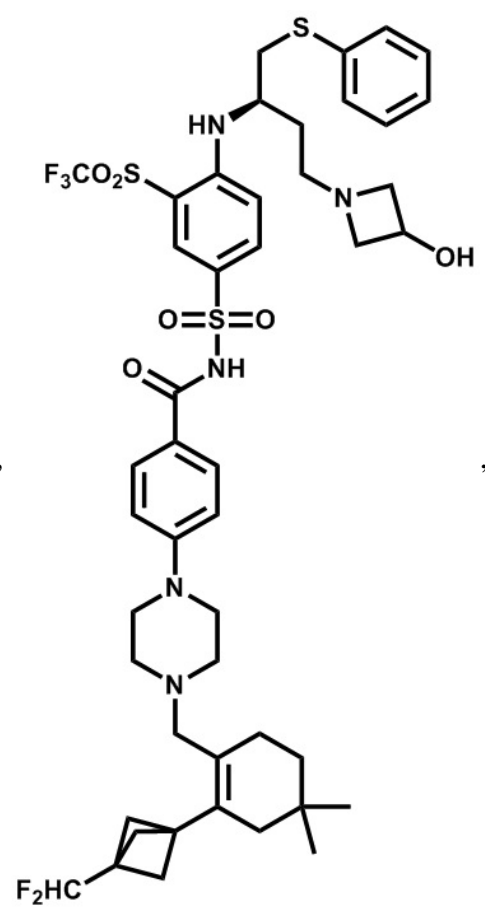
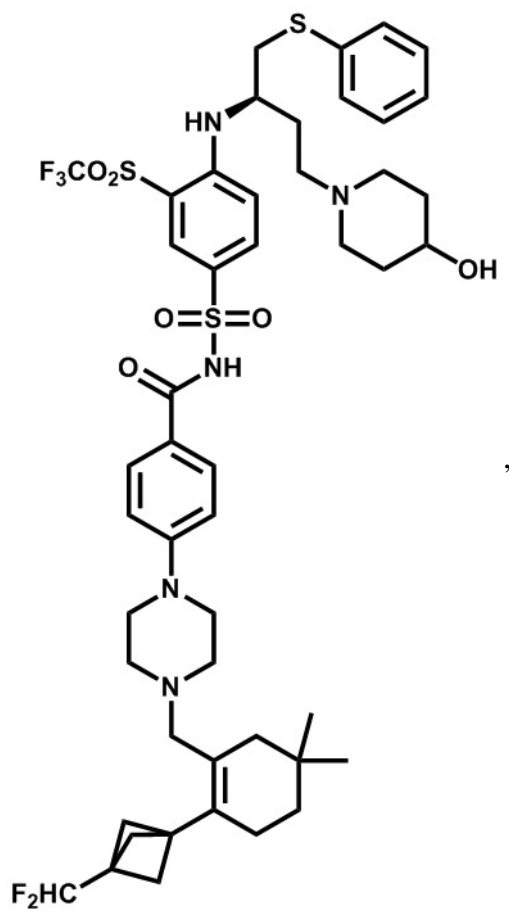
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



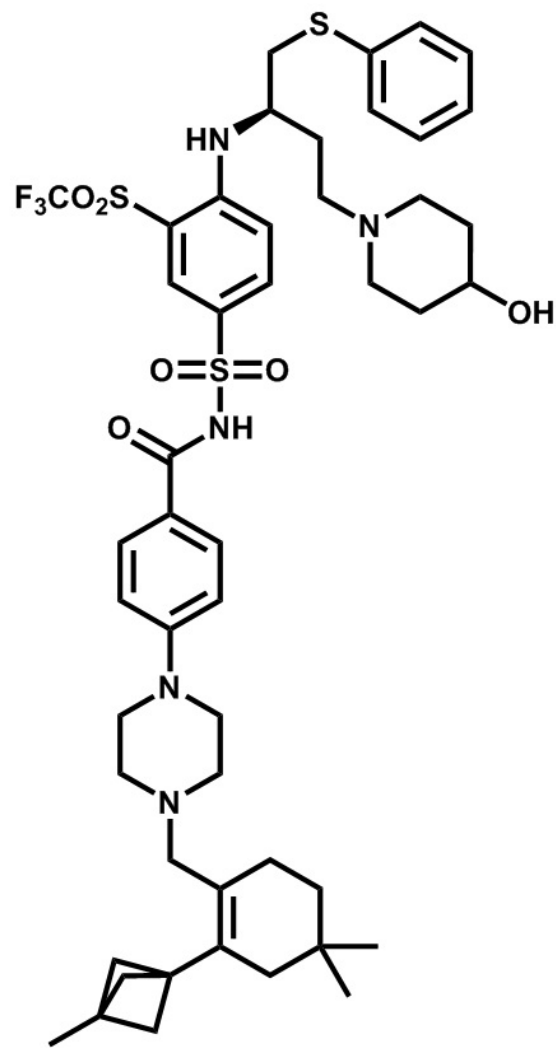
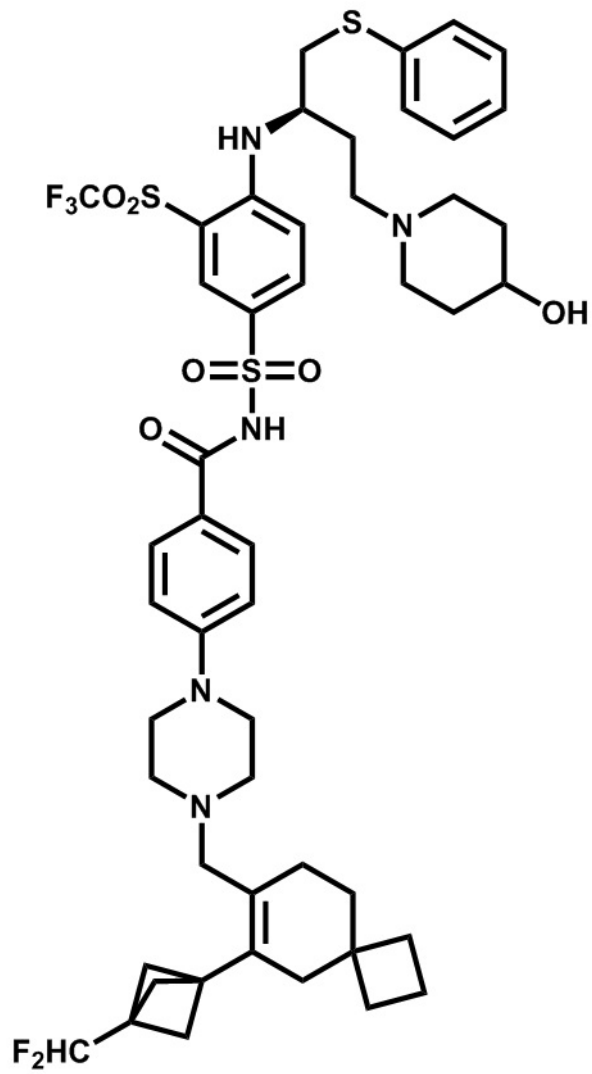
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



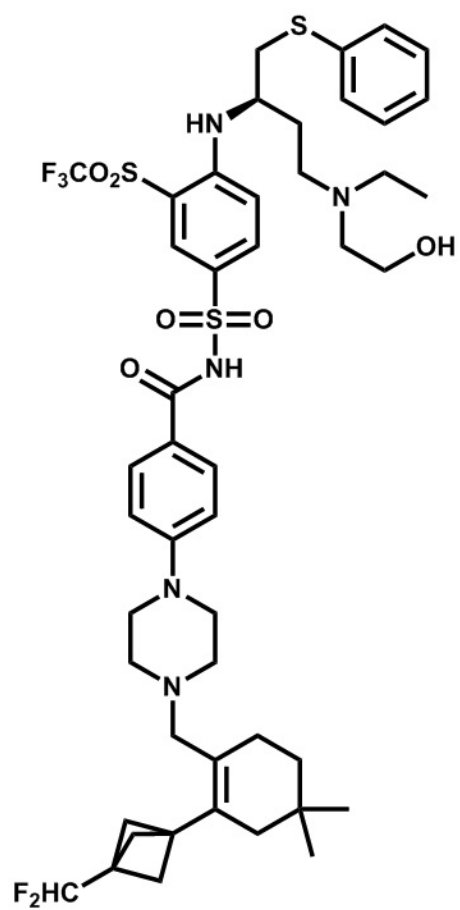
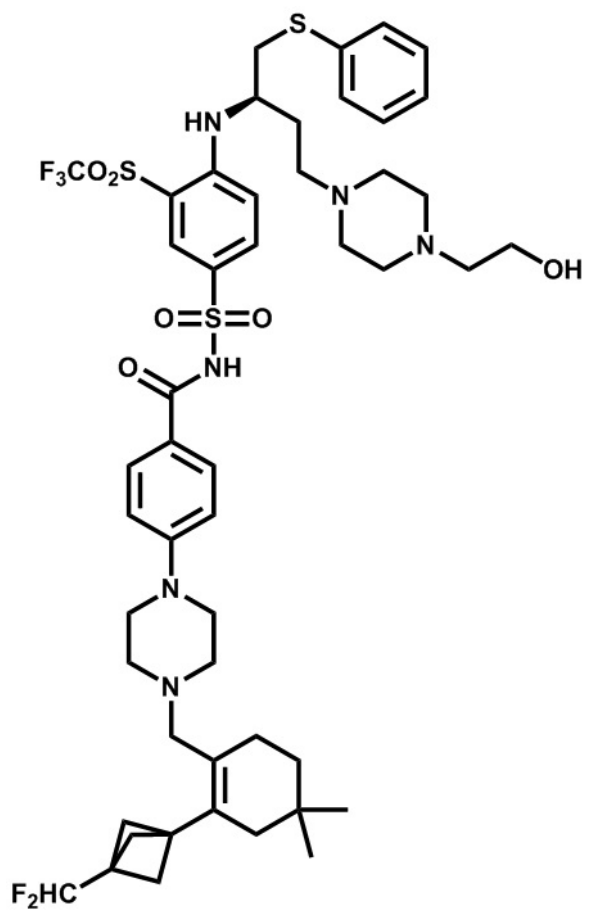
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



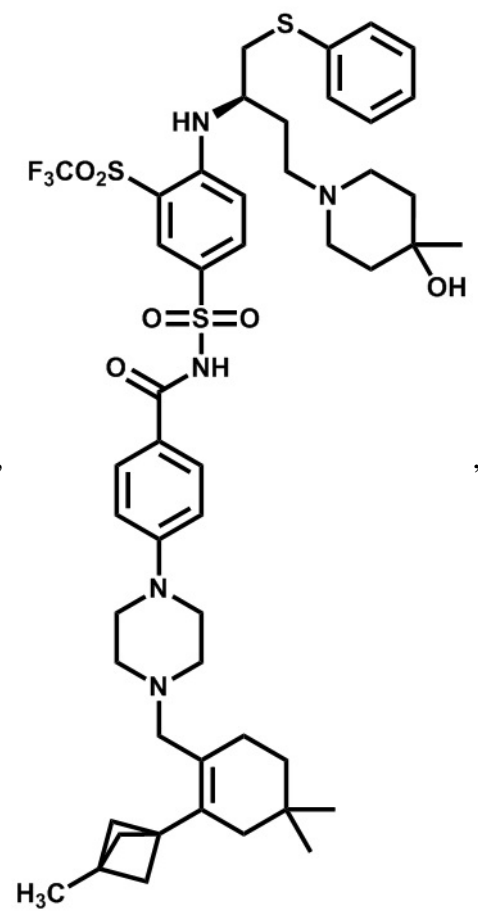
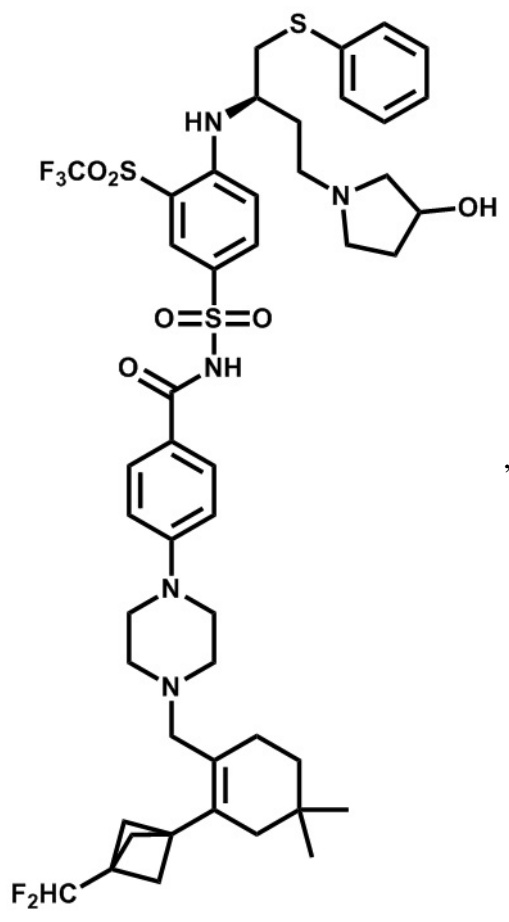
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU



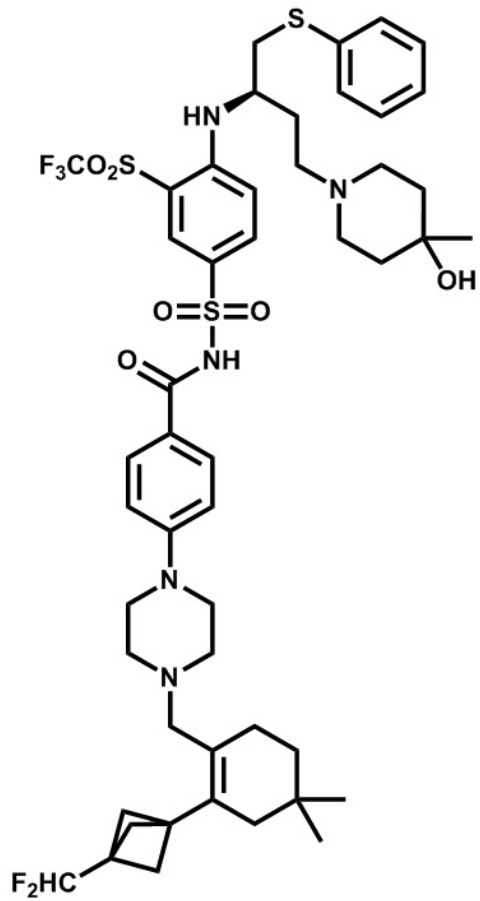
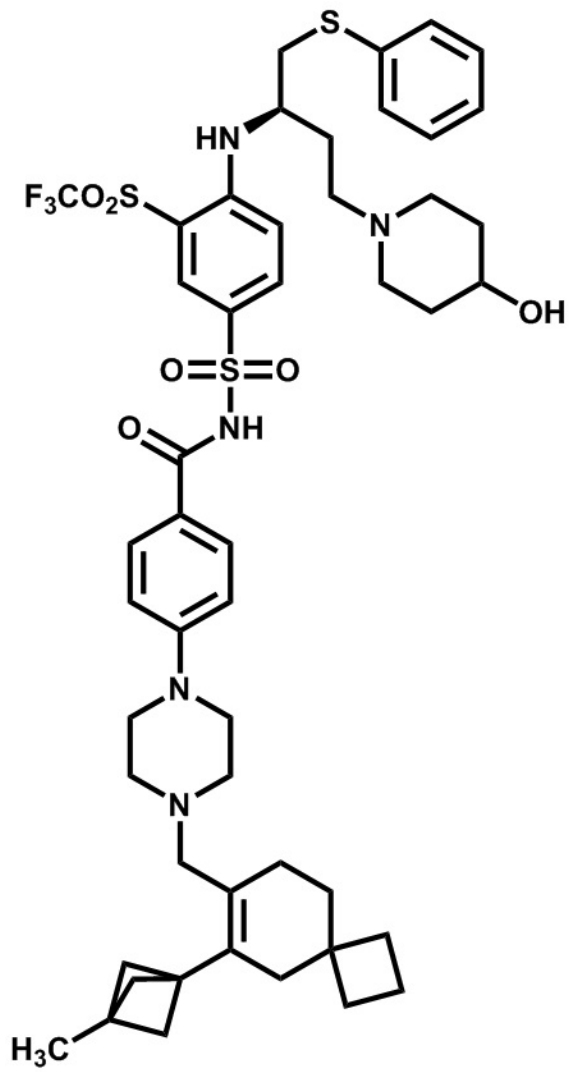
RU 2020120928 A

A 8260210202 RU

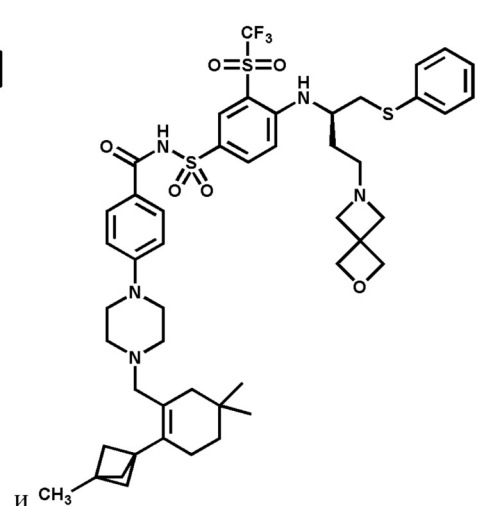
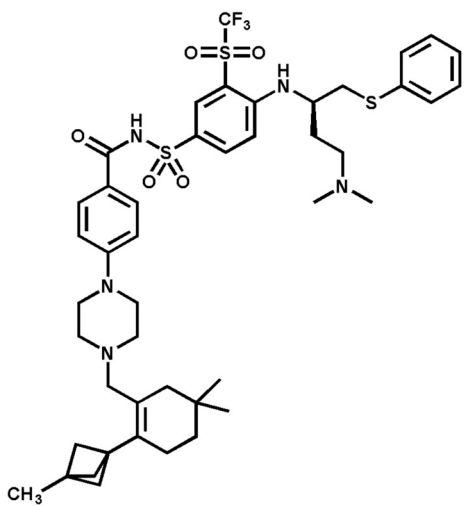
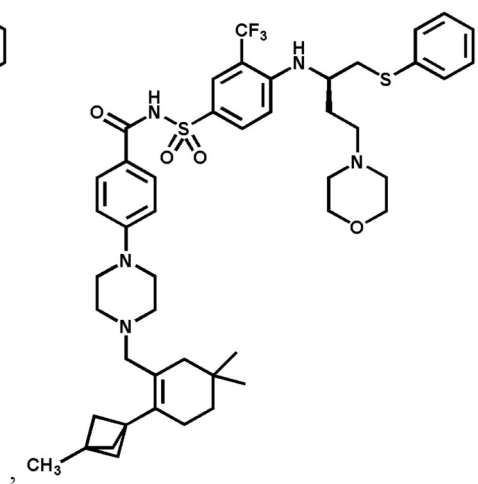
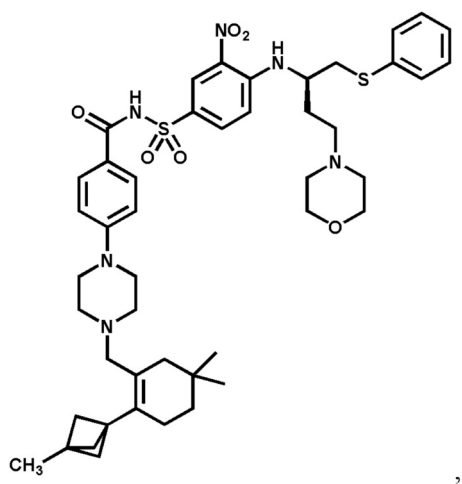
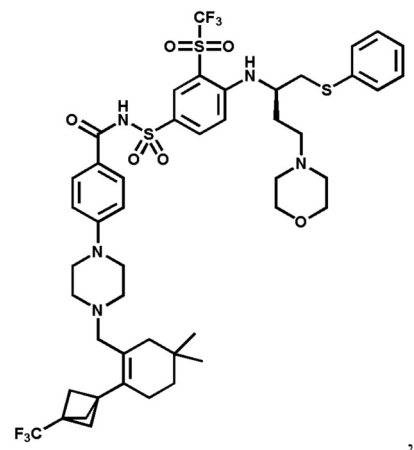
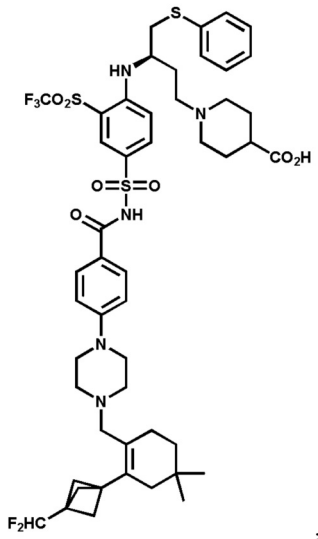


RU 2020120928 A

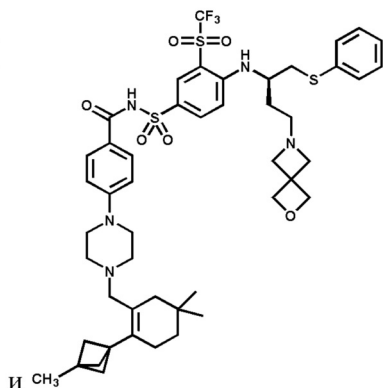
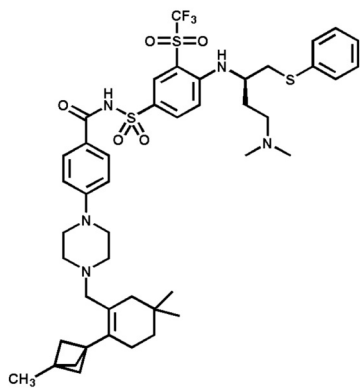
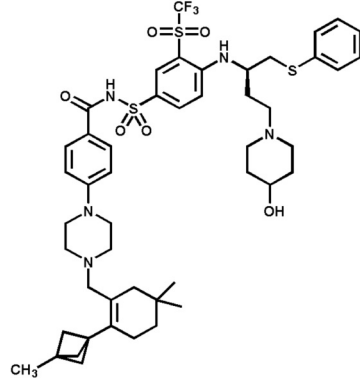
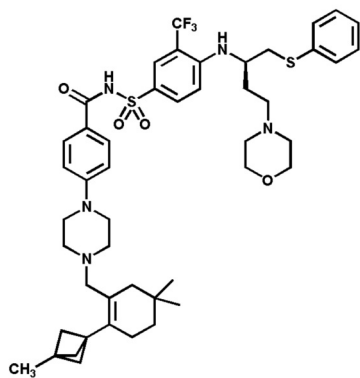
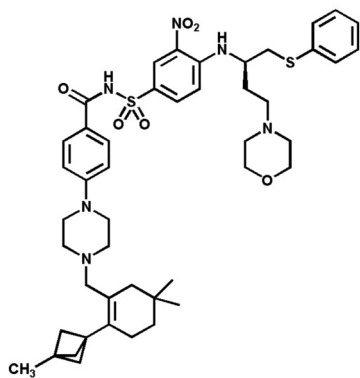
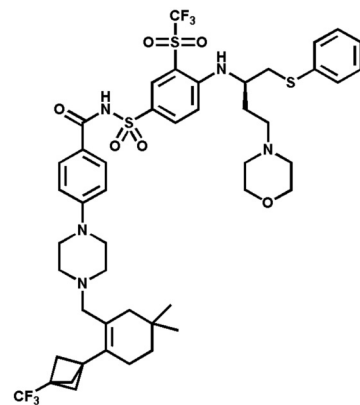
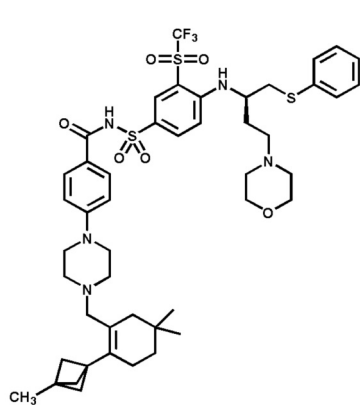
A 8260210202 RU



RU 2020120928 A



95. Соединение по п. 94, которое выбрано из группы, состоящей из:



или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.

96. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из любого из пп. 1-95 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинацию.

97. Способ лечения рака или опухоли, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 субъекту, имеющему рак или опухоль, причем рак или опухоль выбраны из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

98. Способ ингибирования репликации злокачественного образования или опухоли,

включающий приведение образования или опухоли в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96, причем злокачественное образование или опухоль, выбранные из опухоли Юинга и опухоли Вильма, или злокачественное образование опухоли обусловлены раком, выбранным из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы.

99. Способ лечения рака, включающий приведение злокачественного образования или опухоли в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96, причем злокачественное образование или опухоль, выбранные из опухоли Юинга и опухоли Вильма, или злокачественное образование опухоли обусловлены раком, выбранным из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы или остеосаркомы.

100. Способ ингибирования активности Vcl-2, включающий обеспечение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 для раковой клетки или опухоли, причем раковая клетка или опухоль обусловлены раком, выбранным из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

101. Способ ингибирования активности Vcl-2 у субъекта, включающий обеспечение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 для субъекта, имеющего рак или опухоль, причем рак или опухоль выбраны из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного

лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

102. Применение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 для производства лекарственного средства для лечения рака или опухоли, причем рак или опухоль выбраны из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

103. Применение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 для производства лекарственного средства для ингибирования репликации злокачественного образования или опухоли, причем злокачественное образование или опухоль обусловлены раком, выбранным из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

104. Применение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 для производства лекарственного средства для лечения злокачественного образования или опухоли, причем злокачественное образование или опухоль обусловлены раком, выбранным из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидного злокачественного образования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака головы и шеи (включая рак полости рта), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака селезенки, истинной полицитемии, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желудка, рака желчного

пузыря, рака желчных протоков, рака яичка, нейробластомы, остеосаркомы, опухоли Юинга и опухоли Вильма.

105. Способ облегчения или лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, страдающему от ВИЧ-инфекции, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

106. Способ уменьшения популяции клеток, инфицированных ВИЧ, включающий введение субъекту, страдающему от ВИЧ-инфекции, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

107. Способ облегчения или лечения ВИЧ-инфекции, включающий приведение клетки, инфицированной ВИЧ, в контакт с соединением по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией по п. 96 и эффективным количеством агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

108. Способ уменьшения вероятности рецидива ВИЧ-инфекции, включающий приведение клетки, инфицированной ВИЧ, в контакт с соединением по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией по п. 96, и эффективным количеством агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

109. Способ облегчения или лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту, страдающему от ВИЧ-инфекции, эффективного количества ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

110. Способ уменьшения популяции клеток, инфицированных ВИЧ, включающий введение субъекту, страдающему от ВИЧ-инфекции, эффективного количества ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

111. Способ облегчения или лечения ВИЧ-инфекции, включающий приведение клетки, инфицированной ВИЧ, в контакт с эффективным количеством ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективным количеством агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

112. Способ уменьшения вероятности рецидива ВИЧ-инфекции, включающий приведение клетки, инфицированной ВИЧ, в контакт с эффективным количеством ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективным количеством агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли.

113. Способ по любому из пп. 107-108 или 111-112, в котором клетки представляют собой Т-клетки CD4+.

114. Способ по любому из пп. 105-113, в котором агент, выводящий ВИЧ из латентного состояния, выбран из: агониста протеинкиназы С, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора HDAC, форболового сложного эфира и ингибитора бромодомена.

115. Способ по п. 114, в котором агент, выводящий ВИЧ из латентного состояния, выбран из ингенола, ростатина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810, MEDI0680, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, BMS-936559, BGB-A317, вориностата, панобиностата, вальпроевой кислоты,

ромидепсина, простратина, форбол-12-миристан-13-ацетата, бриостатина-1, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетата, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 и GS-5829.

116. Способ по любому из пп. 105-115, дополнительно включающий применение одного или более агентов, выбранных из группы, состоящей из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NNRTI), нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NRTI), ингибитора протеазы (PI), ингибитора слияния/входа, ингибитора переноса цепи интегразой (INSTI), вакцины против ВИЧ, другого антиретровирусного терапевтического соединения против ВИЧ и их комбинаций или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

117. Применение соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

118. Применение соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96, и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для уменьшения вероятности рецидива ВИЧ-инфекции.

119. Применение соединения по любому из пп. 1-95, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 96 и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для уменьшения популяции клеток, инфицированных ВИЧ.

120. Применение эффективного количества ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

121. Применение эффективного количества ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для уменьшения вероятности рецидива ВИЧ-инфекции.

122. Применение эффективного количества ингибитора белка Vcl или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества агента, выводящего ВИЧ из латентного состояния, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для уменьшения популяции клеток, инфицированных ВИЧ.

123. Применение по п. 119 или 122, в котором клетки представляют собой Т-клетки CD4+.

124. Применение по любому из пп. 117-123, в котором агент, выводящий ВИЧ из латентного состояния, выбран из: агониста протеинкиназы С, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора HDAC, форболового сложного эфира и ингибитора бромодомена.

125. Применение по п. 124, в котором агент, выводящий ВИЧ из латентного состояния, выбран из: ингенола, ростатина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810, MEDI0680, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, BMS-936559, BGB-A317, вориноста, панобиноста, вальпроевой кислоты, ромидепсина, простратина, форбол-12-миристан-13-ацетата, бриостатина-1, (S)-трет-бутил-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]

А
8
2
6
0
2
1
0
2
0
2
8
А
R
U

RU
2
0
2
0
1
2
0
9
2
8
А

диазепин-6-ил)ацетата, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 и GS-5829.

126. Применение по любому из пп. 117-125, дополнительно включающее применение одного или более агентов, выбранных из группы, состоящей из ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NNRTI), нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NRTI), ингибитора протеазы (PI), ингибитора слияния/входа, ингибитора переноса цепи интегразой (INSTI), вакцины против ВИЧ, другого антиретровирусного терапевтического соединения против ВИЧ и их комбинаций или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

RU 2020120928 A

RU 2020120928 A