



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122130** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07D 495/14 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 9/00

A61P 29/00

A61P 31/00

A61P 33/06 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 04436**

(22) Дата подання заявки: **27.10.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **26.09.2020**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: **62/068,983**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: **27.10.2014**

(33) Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **25.09.2017, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **25.09.2020, Бюл.№ 18**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2015/057538,
27.10.2015**

(72) Винахідник(и):
**Ландау Стівен Б. (US),
Кегі Майкл (US)**

(73) Володілець (володільці):
**ТЕНША ТЕРАПЕУТИКС, ІНК.,
1 DNA Way, MS #24 South San Francisco, CA
94080, United States of America (US)**

(74) Представник:
**Кістерський Кирило Арсенійович,
реєстр. №207**

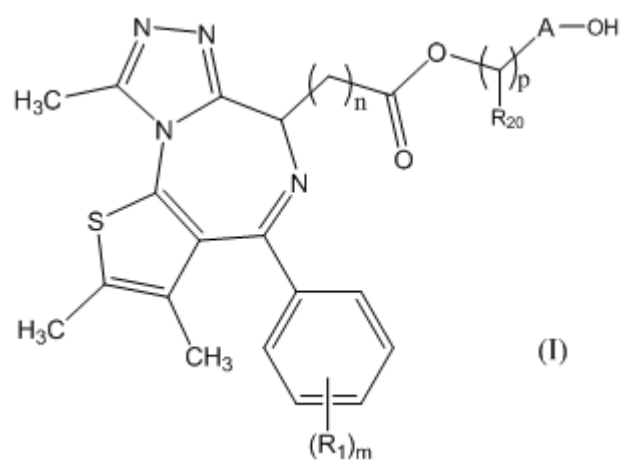
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2011/143669 A2, 17.11.2011
WO 2014/159392 A1, 02.10.2014
WO 2014/134583 A2, 04.09.2014
WO 2014/068402 A2, 08.05.2014
WO 2013/030150 A1, 07.03.2013
WO 2011/143657 A1, 17.11.2011
EP 2 239 264 A1, 13.10.2010
EP 1 887 008 A1, 13.02.2008

UA 122130 C2

(54) ІНГІБІТОРИ БРОМОДОМЕНУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до сполук, які інгібують бромодомен, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, які інгібують бромодомен, і способів лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, із застосуванням описаних сполук і фармацевтичних композицій. (Формула (I))



СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет Попередньої заявки на видачу патенту США № 62/068983, поданої 27 жовтня 2014 року. Вищезгадана заявка включена до даного документу шляхом посилання в повному обсязі.

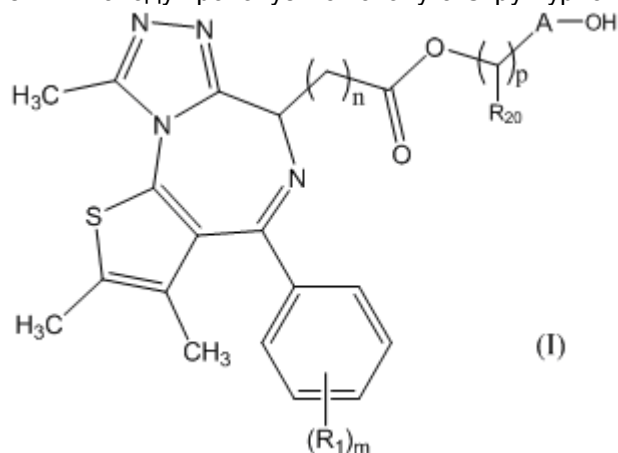
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] N-кінцеві хвости гістонів підтримують стабільність хроматину і схильні до змін, пов'язаних з регуляцією транскрипції. Із цих модифікацій краще за все описані ацетилювання, метилювання і фосфорилювання. Для кожної модифікації існують ферменти, які вводять відповідну ознаку або видаляють її. В подальшому, такі модифікації повинні інтерпретуватися механізмами транскрипції. Розпізнавання ацетиллізину, в основному, опосередковане бромодоменами, які звичайно є компонентами комплексів фактору транскрипції. Сімейство бромодомену і екстра-кінцевих (БЕК) білків (наприклад, BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT) поділяє спільну архітектуру домену, що містить два N-кінцевих бромодомени, що виявляють високий ступінь консервативності послідовності, і більш дивергентний C-кінцевий домен, який приймає участь у білок-білкових взаємодіях. Аномальна регуляція модифікації гістону може впливати на активність гена і відіграє роль в онкогенезі. Ацетилювання бічного ланцюга лізину є важливою регуляторною подією у функціонуванні негістонових білків, зокрема, але не обмежуючись цим, Hsp90, p53, STAT, фактори транскрипції, кортактин, бета-катенін і альфа-тубулін. Таким чином, можна очікувати, що модуляція розпізнавання бічного ланцюга лізину спричинятиме значущі фенотипічні і терапевтичні ефекти в процесі розвитку широкого спектру захворювань. Незважаючи на значущість ацетиллізину для розпізнавання онкогенезу, було ідентифіковано декілька модуляторів розпізнавання ацетиллізину.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

[0003] Як описано нижче, у даному винаході описані композиції і способи лікування захворювань, що відповідають на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК. У конкретному варіанті реалізації даного винаходу розклад, що відповідає на модуляцію члена сімейства БЕК, включає неоплазію, запальні захворювання, гіперінсулінемію (наприклад, інсуліному, вроджений гіперінсулінізм, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), синдром Беквіта-Відеманна і пацієнтів після операції шунтування шлунку), ожиріння, ожиріння печінки (неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) або інший тип), діабет, атеросклероз, оклюзію артеріального стента, серцеву недостатність, кахексію, хворобу "трансплантат проти хазяїна", інфекційні захворювання, пов'язані з бромодоменами, лікування паразитів, малярію, трипаносомоз, а також застосування для зниження чоловічої фертильності. Крім того, застосування композицій за винаходом включає, але не обмежуючись цим, застосування в трансплантації органів, модуляцію стану клітин для цілей регенеративної медицини (наприклад, шляхом стимуляції або пригнічення клітинного диференціювання) і сприяння плюрипотентності. Більш конкретно, винахід відноситься до композицій і способів лікування захворювання, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, що містить бромодомен з ацетиллізином та/або хроматином (наприклад, порушення взаємодії бромодомену з модифікацією ацетиллізину, присутньою на N-кінцевому хвості гістону).

[0004] В одному аспекті винаходу пропонується сполука Структурної Формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

А вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу, причому фрагмент А необов'язково заміщений 1-4 групами R₂;

R_{20} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H, -OH, (C_1-C_3) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл;

R_1 , в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з -OH, галогену, -CN, (C_1-C_4) алкокси, -C(O) (C_1-C_4) алкілу, -C(O)O (C_1-C_4) алкілу, -OC(O) (C_1-C_4) алкіл), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу і (C_5-C_7) гетероциклоалкілу;

R_2 в кожному випадку незалежно, являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, галоген (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл, - (C_1-C_6) алкілен- (C_3-C_{12}) циклоалкіл, (C_3-C_{12}) гетероциклоалкіл, - (C_1-C_6) алкілен- (C_3-C_{12}) гетероциклоалкіл, (C_1-C_6) алкокси, -C(O) (C_1-C_6) алкіл), -C(O)O (C_1-C_6) алкіл), -OC(O) (C_1-C_6) алкіл), -C(O)NR₇R₈, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₁₁R₁₂, галоген, оксо або -OH;

кожен R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ і R₁₂ незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл; і кожне m, n і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

[0005] Вищевикладене стане більш зрозумілим з подальшого, докладнішого опису зразкових варіантів реалізації винаходу, як проілюстровано на доданих фігурах, на яких однаковими номерами позначені однакові частини в різних проекціях. Фігури не обов'язково виконані в масштабі, скоріше зроблений акцент на ілюстрації варіантів реалізації даного винаходу.

[0006] На Фіг. 1 наведені графіки активності зв'язування Сполук 1, 3, 4 і 5 з BRD4 (1).

[0007] На Фіг. 2 наведені графіки активності зв'язування Сполуки 2, (S)-Сполуки 7 і позитивного контролю JQ1 з BRD4 (1)

[0008] На Фіг. 3 наведені графіки активності зв'язування Сполук 1, 3, 4 і 5 з BRD4 (2).

[0009] На Фіг. 4 наведені графіки активності зв'язування Сполуки 2, (S)-Сполуки 7 і позитивного контролю JQ1 з BRD4 (2).

[0010] На Фіг. 5 наведений графік, що ілюструє залежність концентрації Сполуки 1 в плазмі від часу після в/в і перорального введення Сполуки 1 самцям щурів Спрег-Доулі.

[0011] На Фіг. 6 наведений графік, що ілюструє залежність концентрації Сполуки 2 в плазмі від часу після в/в і перорального введення Сполуки 2 самцям щурів Спрег-Доулі.

[0012] На Фіг. 7 наведений графік, що ілюструє залежність концентрації Сполуки 4 в плазмі від часу після в/в і перорального введення Сполуки 4 самцям щурів Спрег-Доулі.

[0013] На Фіг. 8 наведений графік, що ілюструє залежність концентрації Сполуки 5 в плазмі від часу після в/в і перорального введення Сполуки 5 самцям щурів Спрег-Доулі.

[0014] На Фіг. 9 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 1 в CDCl₃.

[0015] На Фіг. 10 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 2 в CDCl₃.

[0016] На Фіг. 11 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 3 в CDCl₃.

[0017] На Фіг. 12 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 4 в CDCl₃.

[0018] На Фіг. 13 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 5 в CDCl₃.

[0019] На Фіг. 14 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 6 в CDCl₃.

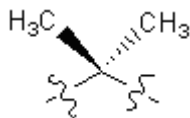
[0020] На Фіг. 15 наведено ¹H ЯМР спектр Сполуки 7 в CDCl₃.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

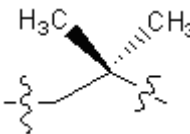
Визначення

[0021] "Алкіл" позначає необов'язково заміщений, насичений аліфатичний розгалужений або лінійний одновалентний гідрогенкарбоний радикал, що містить вказану кількість атомів карбону. Таким чином, « (C_1-C_6) алкіл» позначає радикал, що містить від 1 до 6 атомів карбону в лінійній або розгалуженій конструкції. « (C_1-C_6) алкіл» включає метил, етил, пропіл, ізопропіл (або і-пропіл), бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил і т.п. Терміни "алкіл", "алкокси", "гідроксиалкіл", "галогеналкіл", "аралкіл", "алкоксиалкіл", "алкіламін", "діалкіламін", "алкіламіно", "діалкіламіно", "алкоксикарбоніл" і т.п., застосовувані окремо або як частина більшого фрагмента, включають як лінійні, так і розгалужені насичені ланцюги, що містять від одного до дванадцяти атомів карбону.

[0022] "Алкілен" являє собою необов'язково заміщений, насичений, аліфатичний, розгалужений або лінійний двохвалентний гідрогенкарбоний радикал, що містить вказану кількість атомів карбону. Таким чином, « (C_1-C_6) алкілен» позначає двохвалентний, насичений аліфатичний радикал, що містить від 1 до 6 атомів карбону в лінійній структурі, наприклад, - $[(CH_2)_n]$ -, де n дорівнює цілому числу від 1 до 6. « (C_1-C_6) алкілен» включає метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен і гексилен. Як альтернатива, « (C_1-C_6) алкілен» позначає двохвалентний, насичений радикал, що містить від 1 до 6 атомів карбону в розгалуженій конструкції, наприклад: $[(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3))]$ -, $[(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2)]$ -, $[(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))]$ - і т.п. Конкретним розгалуженим C_3 -алкіленом є



і конкретним C₄-алкіленом є



[0023] Кожен алкіл або алкілен в Структурних Формулах (I-III) може бути необов'язково і незалежно заміщений одним або більше замісниками.

[0024] "Алкеніл" являє собою розгалужений або лінійний одновалентний гідрогенкарбонівий радикал, який містить щонайменше один подвійний зв'язок і вказану кількість атомів карбону. Алкеніл може бути моно- або поліненасиченим, і може існувати в E- або Z-конфігурації. Наприклад, «(C₂-C₆)алкеніл" позначає радикал, що містить від 2 до 6 атомів карбону в лінійній або розгалуженій конструкції.

[0025] "Алкініл" являє собою розгалужений або лінійний одновалентний гідрогенкарбонівий радикал, який містить щонайменше один потрійний зв'язок і вказану кількість атомів карбону. Наприклад, «(C₂-C₆)алкініл" позначає радикал, що містить від 2 до 6 атомів карбону в лінійній або розгалуженій конструкції.

[0026] "Бромодомен" позначає частину поліпептиду, яка розпізнає ацетильовані залишки лізину. В одному варіанті реалізації винаходу бромодомен поліпептиду із сімейства БЕК містить близько 110 амінокислот і поділяє консервативний патерн згортання, що містить лівозакручений пучок з чотирьох альфа-спіралей, сполучених різними петлевими ділянками, які взаємодіють з хроматином.

[0027] "Поліпептид із сімейства БЕК" позначає поліпептид, що містить два бромодомени і екстра-кінцевий (ЕК) домен або його фрагмент, що виявляє активність регулятора транскрипції або активність зв'язування з ацетильованим лізином. Приклади членів сімейства БЕК включають BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT.

[0028] "Циклоалкіл" являє собою насичене аліфатичне циклічне гідрогенкарбонове кільце. "Циклоалкіл" включає 3-12-членні насичені аліфатичні циклічні гідрогенкарбоніві кільця. Таким чином, «(C₃-C₇) циклоалкіл" є гідрогенкарбонівим радикалом, що містить 3-7-членне насичене аліфатичне циклічне гідрогенкарбонове кільце. (C₃-C₇) циклоалкіл включає, але не обмежуючись цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

[0029] Циклоалкільний фрагмент може бути моноциклічним, конденсованим біциклічним, містковим біциклічним, спіробіциклічним або поліциклічним. Наприклад, моноциклічний (C₃-C₈) циклоалкіл позначає радикал, що містить від 3 до 8 атомів карбону, розташованих у циклічному кільці. Моноциклічний (C₃-C₈) циклоалкіл, включає, але не обмежуючись цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктан.

[0030] Моноциклічні системи кілець містять одну кільцеву структуру. Вони включають насичені або ненасичені, аліфатичні циклічні гідрогенкарбоніві кільця (наприклад, циклоалкіл, циклоалкеніл або алкініл) або ароматичні гідрогенкарбоніві кільця (наприклад, арил), що містять вказану кількість атомів карбону. Циклічна система кілець необов'язково може містити від 1 до 5 гетероатомів у структурі кільця, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з O, N і S (наприклад, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкініл або гетероарил). Якщо гетероатом являє собою N, то він може бути необов'язково заміщений алкілом, циклоалкілом, алкілен-циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілен-гетероциклоалкілом, арилом, алкілен-арилом, гетероарилом, алкілен-гетероарилом, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, =O, гідрокси, алкокси, галогеналкілом, алкілом і т. д. Якщо гетероатом являє собою S, він може необов'язково знаходитися у формі моно- або діоксиду (тобто, -S(O)- або -S(O)₂-). Приклади циклічних систем кілець включають, але не обмежуючись цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктан, азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, азепан, гексагідропіримідин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, оксепан, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран, ізоксазолідин, 1,3-діоксолан, 1,3-дитіолан, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, 1,3-дитіан, 1,4-дитіан, морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідро-2H-1,2-тіазин, тетрагідро-2H-1,2-тіазин 1,1-діоксид і ізотіазолідин-1,1-діоксид, тетрагідротіофен-1-оксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, тіоморфолін-1-оксид, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідро-2H-1,2-тіазин-1,1-діоксид і ізотіазолідин-1,1-діоксид, піролідин-2-он, піперидин-2-он, піперазин-2-он і морфолін-2-он.

[0031] Біциклічні системи кілець містять два кільця, які поділяють щонайменше один спільний атом кільця. Біциклічні системи кілець включають конденсовані, місткові і спіроциклічні системи. Два кільця можуть бути аліфатичними (наприклад, циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкін або гетероциклоалкіл), ароматичними (наприклад, арил або гетероарил) або їх комбінацією.

5 Біциклічні системи кілець можуть необов'язково містити від 1 до 5 гетероатомів в кільці, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з O, N і S. Якщо гетероатом являє собою N, то він може бути заміщений H, алкілом, циклоалкілом, алкілен-циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілен-гетероциклоалкілом, арилом, алкілен-арилом, гетероарилом, алкілен-гетероарилом, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним

10 або більше атомами галогену, =O, гідрокси, алкокси, галогеналкілом, алкілом і т.д. Якщо гетероатом являє собою S, він може необов'язково знаходитися у формі моно- або діоксиду (тобто, -S(O)- або -S(O)₂-).

[0032] Конденсована біциклічна система кілець складається з двох кілець, які поділяють два спільних суміжних атоми кільця. Два кільця можуть бути аліфатичними (наприклад, циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкін або гетероциклоалкіл), ароматичними (наприклад, арил або гетероарил) або їх комбінацією. Наприклад, перше кільце може бути циклоалкілом або гетероциклоалкілом, а друге кільце може бути циклоалкілом, циклоалкеном, циклоалкіном, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом. Наприклад, друге кільце може бути (C₃-C₆)циклоалкілом, таким як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Як

20 альтернатива, друге кільце може бути арильним кільцем (наприклад, фенілом) Приклади конденсованих біциклічних систем кілець включають, але не обмежуючись цим, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен, 2,3-дигідро-1H-інден, октагідро-1H-інден, тетрагідронафтален, декагідронафтален, індолін, ізоіндолін, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол, 2,3-дигідробензо[d]оксазол, 2,3-дигідробензо[d]тіазол, октагідробензо[d]оксазол, октагідро-1H-бензо[d]імідазол,

25 октагідробензо[d]тіазол, октагідроциклопента[с]пірол, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін і 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін і 2,3,4,5-тетрагідробензо[b]оксепін.

[0033] Спіробіциклічна система кілець складається з двох кілець, які розділяють тільки один спільний атом кільця. Два кільця можуть бути аліфатичними (наприклад, циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкін або гетероциклоалкіл), ароматичними (наприклад, арил або гетероарил) або їх комбінацією. Наприклад, перше кільце може бути циклоалкілом або гетероциклоалкілом, а друге кільце може бути циклоалкілом, циклоалкеном, циклоалкіном, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом. Приклади спіральних біциклічних систем кілець включають, але не обмежуючись цим, спіро[2.2]пентан, спіро[2.3]гексан, спіро[3.3]гептан,

30 спіро[2.4]гептан, спіро[3.4]октан, спіро[2.5]октан, азаспіро[4.4]нонан, 7-азаспіро[4.4]нонан, азаспіро[4.5]декан, 8-азаспіро[4.5]декан, спіро[5.5]ундекан, 3-азаспіро[5.5]ундекан і 3,9-діазаспіро[5.5]ундекан.

[0034] Місткова біциклічна система кілець складається з двох кілець, які розділяють три або більше спільних суміжних атомів кільця. Два кільця можуть бути аліфатичними (наприклад, циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкін або гетероциклоалкіл), ароматичними (наприклад, арил або гетероарил) або їх комбінацією. Наприклад, перше кільце може бути циклоалкілом або гетероциклоалкілом, а інше кільце може бути циклоалкілом, циклоалкеном, циклоалкіном, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом. Приклади місткових біциклічних кільцевих систем включають, але не обмежуючись цим, біцикло[1.1.0]бутан, біцикло[1.2.0]пентан,

40 біцикло[2.2.0]гексан, біцикло[3.2.0]гептан, біцикло[3.3.0]октан, біцикло[4.2.0]октан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.1]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан, біцикло[3.3.2]декан біцикло[3.3.3]ундекан, азабіцикло[3.3.1]нонан, 3-азабіцикло[3.3.1]нонан, біцикло[3.2.1]октан, 3-азабіцикло[3.2.1]октан, 6-азабіцикло[3.2.1]октан і азабіцикло[2.2.2]октан, 2-азабіцикло[2.2.2]октан і 2-оксабіцикло[2.2.2]октан.

[0035] Поліциклічні системи кілець містять більше двох кілець (наприклад, три кільця, і тоді система кілець буде трициклічною), причому суміжні кільця поділяють щонайменше один спільний атом кільця. Поліциклічні системи кілець включають конденсовані, місткові і спіроциклічні системи. Конденсована поліциклічна система кілець містить щонайменше два кільця, які поділяють два спільних суміжних атоми кільця. Спіроциклічна система кілець містить

50 щонайменше два кільця, які поділяють тільки один спільний атом кільця. Місткова поліциклічна система кілець містить щонайменше два кільця, які поділяють три або більше спільних суміжних атомів кільця. Приклади поліциклічних систем кілець включають, але не обмежуючись цим, трицикло[3.3.1.0^{3.7}]нонан (норадамантан), трицикло[3.3.1.1^{3.7}]декан (адамантан) і 2,3-дигідро-1H-фенален.

[0036] "Алкокси" позначає групу -O-R, де R являє собою "алкіл", "циклоалкіл", "алкеніл" або "алкініл". «(C₁-C₆)алкокси» включає метокси, етокси, етиленокси, пропокси, бутокси, пентокси і т.п.

5 [0037] "Гідроксиалкіл" і "алкоксиалкіл" позначають алкільні групи, заміщені, відповідно, гідроксилом і алкокси.

[0038] "Аміно" позначає -NH₂; "алкіламін" і "діалкіламін" позначають -NHR і -NR₂, відповідно, де R являє собою алкільну групу. "Циклоалкіламін" і "дициклоалкіламін" позначають -NHR і -NR₂, відповідно, де R являє собою циклоалкільну групу. "Циклоалкіламін" являє собою -NHR, де R являє собою циклоалкільну групу. «[Циклоалкіл][алкіл][амін]» позначає -N(R)₂, де один з R являє собою циклоалкілалкіл, а інший R являє собою алкіл.

[0039] "Гетеро" відноситься до заміни щонайменше одного атома карбону в системі кілець щонайменше одним гетероатомом, вибраним з N, S і O. Крім того, "гетеро" відноситься до заміни щонайменше одного атома карбону в ациклічній системі. У гетероциклічній системі або гетероациклічній системі 1, 2, 3, 4 або 5 атомів карбону можуть бути замінені гетероатомом.

15 [0040] "Гетероциклоалкіл" являє собою циклічне, насичене 4-12-членне аліфатичне кільце, що містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, незалежно вибраних із N, O або S. Якщо один з гетероатомів являє собою S, то він може необов'язково знаходитися у формі моно- або діоксиду (тобто, -S(O)- або -S(O)₂-). Якщо один з гетероатомів являє собою N, то він може бути необов'язково заміщений алкілом, циклоалкілом, алкілен-циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкілен-гетероциклоалкілом, арилом, алкілен-арилом, гетероарилом, алкілен-гетероарилом, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, =O, гідрокси, алкокси, галогеналкілом, алкілом і т.д.

25 [0041] Гетероциклоалкільний фрагмент може бути моноциклічним, конденсованим біциклічним, містковим біциклічним, спіробіциклічним або поліциклічним. Наприклад, моноциклічний (C₃-C₈)гетероциклоалкіл являє собою 3-8-членне насичене аліфатичне кільце, що містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S, які розташовані в циклічному кільці. Приклади моноциклічних гетероциклоалкілів включають, але не обмежуючись цим, азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, азебан, гексагідропіримідин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідро-2H-1,2-тіазин, тетрагідро-2H-1,2-тіазин 1,1-діоксид, ізотіазолідин, ізотіазолідин-1,1-діоксид.

[0042] "Галоген" у даному документі позначає флуор, хлор, бром або йод.

[0043] Галогеналкіл і циклоалкіл включають моно-, полі-, пергалогензаміщені алкільні або циклоалкільні групи, де кожен атом галогену незалежно вибраний з флуору, хлору і броду.

35 [0044] "Галогеналкокси" являє собою алкільний радикал, де алкільний ланцюг, заміщений одним або більше атомами галогену, приєднаний через сполучний атом кисню.

[0045] "Галоген" і "гало" у даному документі є взаємозамінними, і кожен позначає флуор, хлор, бром або йод.

[0046] "Флуор" позначає -F.

40 [0047] В даному документі флуорзаміщений (C₁-C₄)алкіл позначає (C₁-C₄)алкіл, заміщений однією або декількома групами -F. Приклади флуорзаміщеного (C₁-C₄)алкілу включають, але не обмежуючись цим, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂H, -CH₂CH₂F і -CH₂CH₂CF₃.

[0048] "Залишок бічного ланцюга природної амінокислоти" позначає будь-який залишок бічного ланцюга амінокислоти, присутній у природній амінокислоті.

45 [0049] "Бромодомен" позначає частину поліпептиду, яка розпізнає ацетиловані залишки лізину. В одному варіанті реалізації винаходу бромодомен поліпептиду із сімейства БЕК містить близько 110 амінокислот і поділяє консервативний патерн згортання, що містить лівозакручений пучок з чотирьох альфа-спіралей, сполучених різними петлевими ділянками, які взаємодіють з хроматином.

50 [0050] "Поліпептид із сімейства БЕК" позначає поліпептид, який містить два бромодомени і екстра-кінцевий (ЕК) домен або його фрагмент, що виявляє активність регулятора транскрипції або активність зв'язування з ацетилованим лізином. Приклади членів сімейства БЕК включають BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT.

55 [0051] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі, одержаної із сполуки, описаної у даному документі, або будь-якої іншої сполуки, що охарактеризована в даному документі (наприклад, сполука Формул I-III), яка містить основну функціональну групу, таку як амінні функціональні групи, і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної кислоти. Наприклад, кислотна-адитивна сіль сполуки за даним винаходом, яка містить амінну або іншу основну групу, може бути одержана взаємодією сполуки з відповідною органічною або неорганічною кислотою, внаслідок чого утворюється фармацевтично прийнятна аніонна сіль. 60 Приклади аніонних солей включають солі ацетат, бензенсульфонат, бензоат, бікарбонат,

бітарtrat, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, муцат, напзилат, нітрат, памоат, пантотенат, фосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетйодид.

[0052] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" також відноситься до солі, одержаної із сполуки, описаної у даному документі (наприклад, сполуки Формул I-III), або будь-якої іншої сполуки, охарактеризованої у даному документі, яка містить кислотну функціональну групу, таку як функціональна група карбоксильної кислоти, і фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою.

[0053] Солі сполук, застосовуваних у способах за даним винаходом, які містять карбоксильну кислоту або іншу кислотну функціональну групу, можуть бути одержані шляхом взаємодії з відповідною основою. Така фармацевтично прийнятна сіль може бути одержана з основою, яка утворює фармацевтично прийнятний катіон, включаючи солі лужних металів (особливо натрію і калію), солі лужноземельних металів (особливо кальцію і магнію), солі алюмінію і солі амонію, а також солі, одержані з фізіологічно прийнятними органічними основами, такими як триметиламін, триетиламін, морфолін, піридин, піперидин, піколін, дициклогексиламін, N, N'-добензилетилендіамін, 2-гідроксиетиламін, біс-(2-гідроксиетил)амін, три-(2-гідроксиетил)амін, прокаїн, добензилпіперидин, дегідроабіетиламін, N, N'-бісдегідроабіетиламін, глюкамін, N-метилглюкамін, колідин, хінін, хінолін, і основними амінокислотами, такими як лізин і аргінін.

[0054] Винахід додатково включає різні ізомери сполук, описаних у даному документі, та їх суміші. Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати у різних стереоізомерних формах. Стереоізомери є сполуками, які відрізняються тільки своїм просторовим розташуванням. Енантіомери являють собою пари стереоізомерів, дзеркальні зображення яких не можуть бути суміщені, найчастіше, через те, що вони містять асиметрично заміщений атом карбону, що діє як хіральний центр. "Енантіомер" позначає одну із пари молекул, які є дзеркальними відображеннями одна одної і не можуть бути суміщені. Діастереомери являють собою стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, найчастіше, через те, що вони містять два або більше асиметрично заміщених атомів карбону. "R" і "S" представляють конфігурацію замісників навколо одного або більше хіральных атомів карбону. Якщо хіральний центр не визначений як R або S, то присутній чистий енантіомер або суміш обох конфігурацій.

[0055] "Рацемат" або "рацемічна суміш" позначає суміш еквімолярних кількостей двох енантіомерів, причому такі суміші не виявляють оптичної активності (тобто, не обертають площину поляризованого світла).

[0056] Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у вигляді окремих ізомерів ізомер-специфічним синтезом або виділені із суміші ізомерів. Звичайні способи розділення включають утворення солі вільної основи кожного ізомеру із пари ізомерів, із застосуванням оптично активної кислоти (з подальшою фракційною кристалізацією і регенерацією вільної основи), утворення солі кислотної форми кожного ізомеру із пари ізомерів із застосуванням оптично активного аміну (з подальшою фракційною кристалізацією і регенерацією вільної кислоти), утворення естеру (етеру) або амідів кожного з ізомерів із пари ізомерів із застосуванням оптично чистої кислоти, аміну або спирту (з подальшим хроматографічним розділенням і видаленням хіральної допоміжної речовини) або розділення суміші ізомерів або початкового матеріалу або кінцевого продукту із застосуванням різних, добре відомих хроматографічних способів.

[0057] Якщо стереохімія описаної сполуки вказана або зображена за допомогою структури, то чистота названого або зображеного стереоізомеру становить щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % і 99,9 % мас. відносно інших стереоізомерів. Якщо єдиний енантіомер названий або зображений на структурі, то оптична чистота зображеного або названого енантіомеру становить щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % і 99,9 % мас. Масовий відсоток оптичної чистоти дорівнює співвідношенню маси присутнього енантіомеру, поділеної на загальну масу присутнього енантіомеру і масу його оптичного ізомеру.

[0058] В даному документі термін "таутомери" відноситься до ізомерів органічних молекул, які легко взаємоперетворюються шляхом таутомеризації, причому атом гідрогену або протон мігрує в ході реакції, що в деяких випадках супроводжується переходом між одинарним зв'язком і суміжним подвійним зв'язком.

ЗНАЧЕННЯ І АЛЬТЕРНАТИВНІ ЗНАЧЕННЯ ЗМІННИХ

[0059] Об'єктом даного винаходу є сполуки, представлені Формулами (I-III) або їх фармацевтично прийнятна сіль. Значення і альтернативні значення змінних у сполуках Формул (I-III) або їх енантіомері, діастереомері або фармацевтично прийнятній солі, а також для кожного з варіантів реалізації винаходу, описаних у даному документі, наведені в наступних абзацах. Необхідно розуміти, що винахід включає всі комбінації змінних замісників (тобто, R₁, R₂, R₂₀ і т.д.), визначені у даному документі.

[0060] А вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу, причому фрагмент А необов'язково заміщений 1-4 групами R₂.

[0061] Як альтернатива, А вибраний з групи, що складається з C₁₋₆ алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу, причому фрагмент А необов'язково заміщений 1-4 групами R₂. В іншому альтернативному варіанті реалізації винаходу А вибраний з групи, що складається з C₁₋₆ алкілу, (C₃-C₁₂) циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу. Додатково, А являє собою етил або циклогексил.

[0062] R₁ вибраний з групи, що складається з -ОН, галогену, -CN, (C₁-C₄) алкокси, -C(O)(C₁-C₄)алкілу, -C(O)O(C₁-C₄)алкілу, -OC(O)(C₁-C₄ алкіл), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу.

[0063] Як альтернатива, R₁ вибраний з групи, що складається з -ОН, галогену, (C₁-C₄) алкокси, -C(O)(C₁-C₄)алкілу, -C(O)O(C₁-C₄)алкілу, -OC(O)(C₁-C₄ алкіл) і (C₁-C₆)алкілу. Додатково, R₁ вибраний з групи, що складається з -ОН, галогену, (C₁-C₄)алкокси і (C₁-C₆)алкілу. Як альтернатива, R₁ вибраний з групи, що складається з галогену і (C₁-C₆)алкілу. Як інша альтернатива, R₁ вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -Br або -I.

[0064] R₂ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₂) циклоалкіл, -(C₁-C₆)алкілен-(C₃-C₁₂)циклоалкіл, (C₃-C₁₂) гетероциклоалкіл, -(C₁-C₆)алкілен-(C₃-C₁₂)гетероциклоалкіл, (C₁-C₆)алкокси, -C(O)(C₁-C₆ алкіл), -C(O)O(C₁-C₆ алкіл), -OC(O)(C₁-C₆ алкіл), -C(O)NR₇R₈, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₁₁R₁₂, галоген, оксо або -ОН.

[0065] Як альтернатива, R₂ являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -C(O)(C₁-C₆ алкіл), -C(O)O(C₁-C₆ алкіл), -OC(O)(C₁-C₆ алкіл), галоген, оксо або -ОН. Додатково, R₂ являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген, оксо або -ОН.

[0066] R₃ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₃ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0067] R₄ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₄ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0068] R₅ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₅ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0069] R₆ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₆ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0070] R₇ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₇ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0071] R₈ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₈ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0072] R₉ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₉ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0073] R₁₀ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₁₀ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0074] R₁₁ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₁₁ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0075] R₁₂ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл. Як альтернатива, R₁₂ являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет-бутил.

[0076] R₂₀ являє собою -H, -ОН, (C₁-C₃) алкіл, (C₃-C₁₂)циклоалкіл або (C₅-C₇)гетероциклоалкіл. Як альтернатива, R₂₀ являє собою H або (C₁-C₃)алкіл. Додатково, R₂₀ являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

[0077] R₃₀ являє собою -H, -ОН, (C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₁₂)циклоалкіл або (C₅-C₇)гетероциклоалкіл. Як альтернатива, R₃₀ являє собою H або (C₁-C₃)алкіл. Додатково, R₃₀ являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

[0078] R_{40} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H, -OH, (C_1-C_3) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл. R_{40} являє собою H або (C_1-C_3) алкіл. Додатково, R_{40} являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

[0079] m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Як альтернатива, m дорівнює 0, 1 або 2. Додатково, m дорівнює 1 або 2. Як альтернатива, m дорівнює 1.

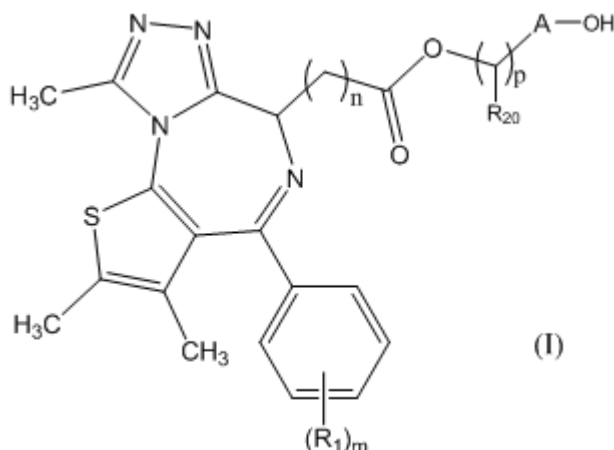
[0080] n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Як альтернатива, n дорівнює 0, 1 або 2. Додатково, n дорівнює 0 або 1. Як альтернатива, n дорівнює 1.

[0081] p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Як альтернатива, p дорівнює 0, 1 або 2. Додатково, p дорівнює 0 або 1.

[0082] q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Як альтернатива, q дорівнює 0, 1 або 2. Додатково, q дорівнює 0 або 1.

[0083] Нижче наведений опис зразкових прикладів реалізації винаходу.

[0084] Перший варіант реалізації даного винаходу відноситься до сполуки Структурної Формули I:



15 або її фармацевтично прийнятної солі, де:

[0085] A вибраний з групи, що складається з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу і (C_5-C_7) гетероциклоалкілу, причому фрагмент A необов'язково заміщений 1-4 групами R_2 ;

20 [0086] R_{20} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H, -OH, (C_1-C_3) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл;

[0087] R_1 , в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з -OH, галогену, -CN, (C_1-C_4) алкокси, -C(O) (C_1-C_4) алкілу, -C(O)O- (C_1-C_4) алкілу, -OC(O) (C_1-C_4) алкілу, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу і (C_5-C_7) гетероциклоалкілу;

25 [0088] R_2 , в кожному випадку незалежно, являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, галоген (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл, - (C_1-C_6) алкілен- (C_3-C_{12}) циклоалкіл, (C_3-C_{12}) гетероциклоалкіл, - (C_1-C_6) алкілен- (C_3-C_{12}) гетероциклоалкіл, (C_1-C_6) алкокси, -C(O) (C_1-C_6) алкіл, -C(O)O (C_1-C_6) алкіл, -OC(O) (C_1-C_6) алкіл, -C(O)NR₇R₈, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₁₁R₁₂, галоген, оксо або -OH;

30 [0089] кожен R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{12} незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл; і

[0090] кожне m , n і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

[0091] У першому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: A являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_{12}) циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл.

35 [0092] У другому аспекті першого варіанту реалізації винаходу A являє собою етил або циклогексил.

[0093] У третьому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: R_2 являє собою -OH або (C_1-C_6) алкіл. У конкретному прикладі третього аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому або другому аспекті першого варіанту реалізації винаходу.

40 [0094] У четвертому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: R_2 являє собою -OH або метил. У конкретному прикладі четвертого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому або другому аспекті першого варіанту реалізації винаходу.

[0095] У п'ятому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: R_1 являє собою -F, -Cl, -Br або -I. У конкретному прикладі п'ятого аспекту решта змінних є такими ж, як і в першому, другому, третьому або четвертому аспекті першого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів третього або четвертого аспекту.

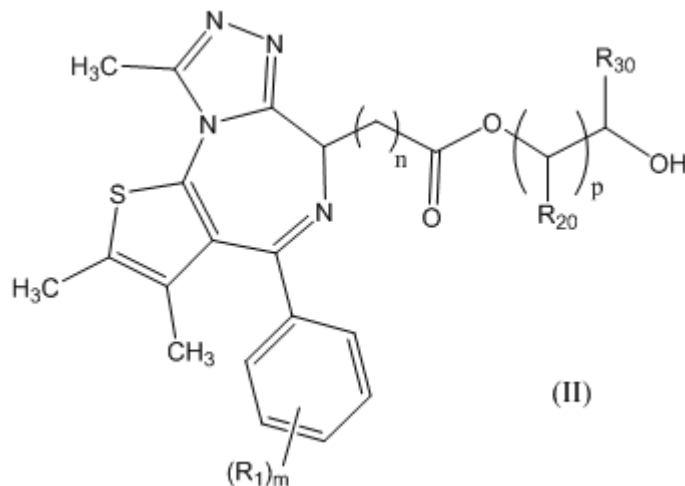
[0096] У шостому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: R₂₀ являє собою H або (C₁-C₃)алкіл. У конкретному прикладі шостого аспекту, решта змінних є такими ж, як і в першому, другому, третьому, четвертому або п'ятому аспекті першого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів третього, четвертого або п'ятого аспекту.

5 [0097] У цьому аспекті першого варіанту реалізації: r дорівнює 0. В конкретному прикладі цього аспекту, решта змінних є такими ж, як і в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому або шостому аспекті першого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів третього, четвертого або п'ятого або шостого аспекту.

10 [0098] У восьмому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: ті дорівнює 1. У конкретному прикладі восьмого аспекту решта змінних є такими ж, як і в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому або сьомому аспекті першого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів третього, четвертого, п'ятого, шостого або сьомого аспекту.

15 [0099] У дев'ятому аспекті першого варіанту реалізації винаходу: п дорівнює 1. У конкретному прикладі дев'ятого аспекту решта змінних є такими ж, як і в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому або восьмому аспекті першого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів третього, четвертого, п'ятого, шостого, сьомого або восьмого аспекту.

20 [00100] У другому варіанті реалізації даний винахід відноситься до сполуки Структурної Формули II:



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

[00101] R₁, в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з -ОН, галогену, -CN, (C₁-C₄) алкокси, -C(O)(C₁-C₄)алкілу, -C(O)O(C₁-C₄)алкілу, -OC(O)(C₁-C₄ алкіл), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і (C₅-C₇)гетероциклоалкілу;

[00102] кожен R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл

[00103] R₂₀, в кожному випадку незалежно, являє собою -H, -ОН, (C₁-C₃) алкіл, (C₃-C₁₂)циклоалкіл або (C₅-C₇)гетероциклоалкіл;

30 [00104] R₃₀, в кожному випадку незалежно, являє собою -H, -OH, (C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₁₂)циклоалкіл або (C₅-C₇)гетероциклоалкіл; і

[00105] кожне m , n і r незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

[00106] У першому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: R₁ являє собою -F, -Cl, -Br або -I.

35 [00107] У другому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: R₂₀ являє собою H або (C₁-C₃)алкіл. У конкретному прикладі другого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому аспекті другого варіанту реалізації винаходу.

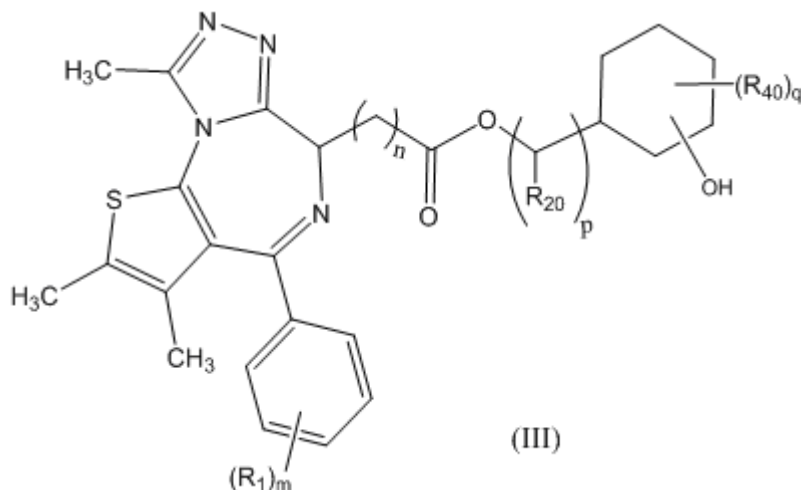
[00108] У третьому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: R₃₀ являє собою H або (C₁-C₃) алкіл. У конкретному прикладі третього аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому або другому аспекті другого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого аспекту.

[00109] У четвертому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: р дорівнює 1. У конкретному прикладі четвертого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому або третьому аспекті другого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого або третього аспекту.

[00110] У п'ятому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: m дорівнює 1. У конкретному прикладі п'ятого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому, третьому або четвертому аспекті другого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого, третього або четвертого аспекту.

[00111] У шостому аспекті другого варіанту реалізації винаходу: n дорівнює 1. У конкретному прикладі шостого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому, третьому, четвертому або п'ятому аспекті другого варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого, третього, четвертого або п'ятого аспекту.

[00112] У третьому варіанті реалізації даний винахід відноситься до сполуки Структурної Формули III:



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

[00113] R_1 , в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з $-\text{OH}$, галогену, $-\text{CN}$, (C_1-C_4) алкокси, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілу, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілу, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкіл), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкілу і (C_5-C_7) гетероциклоалкілу;

[00114] кожен R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно являє собою H або (C_1-C_4) алкіл;

[00115] R_{20} , в кожному випадку незалежно, являє собою $-\text{H}$, $-\text{OH}$, (C_1-C_3) алкіл, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл;

[00116] R_{40} , в кожному випадку незалежно, являє собою $-\text{H}$, $-\text{OH}$, (C_1-C_3) алкіл, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкіл або (C_5-C_7) гетероциклоалкіл; і

[00117] кожне q , m , n і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

[00118] В одному аспекті третього варіанту реалізації винаходу: R_1 являє собою $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ або $-\text{I}$.

[00119] У другому аспекті третього варіанту реалізації винаходу: R_{20} являє собою H або (C_1-C_3) алкіл. У конкретному прикладі другого аспекту, решта змінних є такими ж, як викладено в першому аспекті третього варіанту реалізації винаходу.

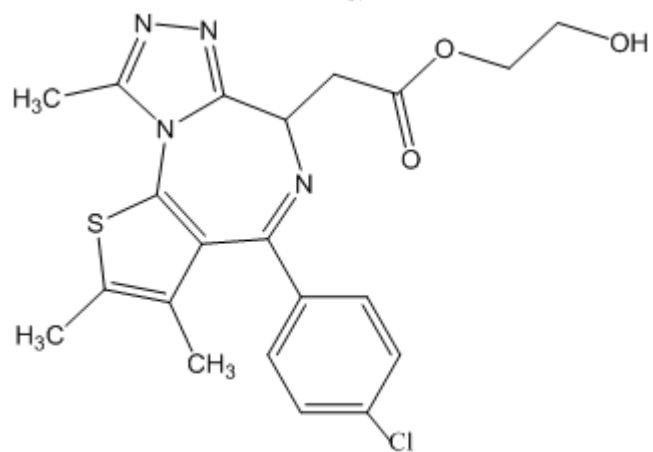
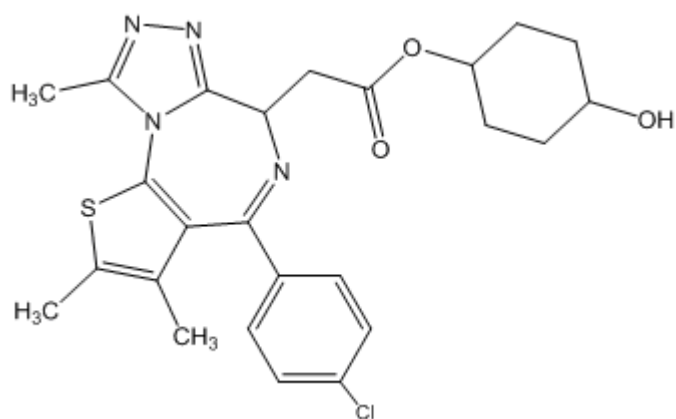
[00120] У третьому аспекті третього варіанту реалізації винаходу: R_{40} являє собою H або (C_1-C_3) алкіл. У конкретному прикладі третього аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому або другому аспекті третього варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого аспекту.

[00121] У четвертому аспекті третього варіанту реалізації винаходу: p дорівнює 0. У конкретному прикладі четвертого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому або третьому аспекті третього варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого або третього аспекту.

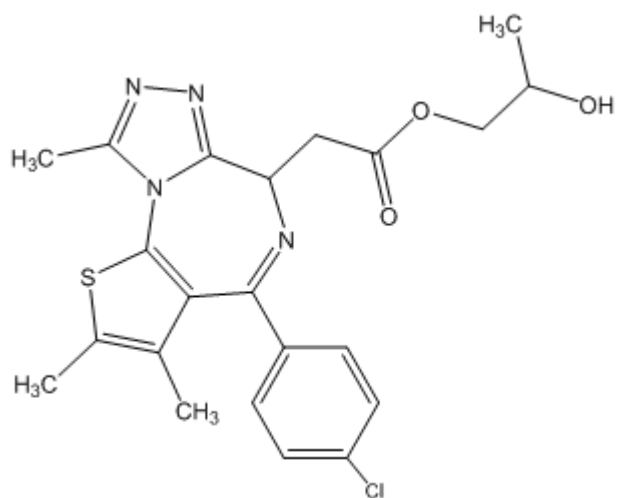
[00122] У п'ятому аспекті третього варіанту реалізації винаходу: m дорівнює 1. У конкретному прикладі п'ятого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому, третьому або четвертому аспекті третього варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого, третього або четвертого аспекту.

[00123] У шостому аспекті третього варіанту реалізації винаходу: n дорівнює 1. У конкретному прикладі шостого аспекту решта змінних є такими ж, як викладено в першому, другому, третьому, четвертому або п'ятому аспекті третього варіанту реалізації винаходу або будь-якому з конкретних прикладів другого, третього, четвертого або п'ятого аспекту.

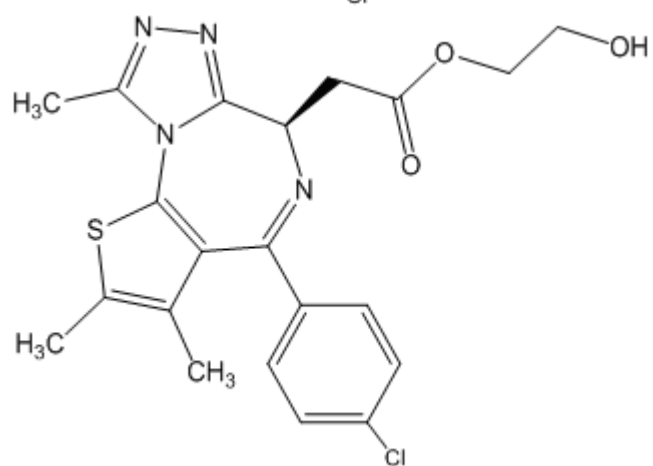
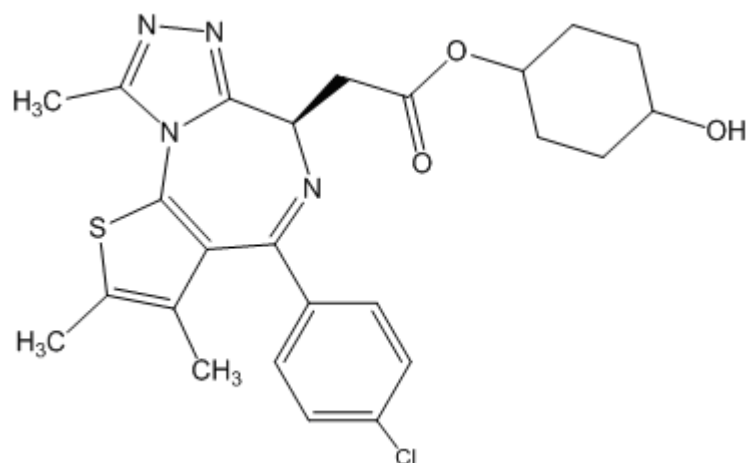
[00124] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою із наступних формул:



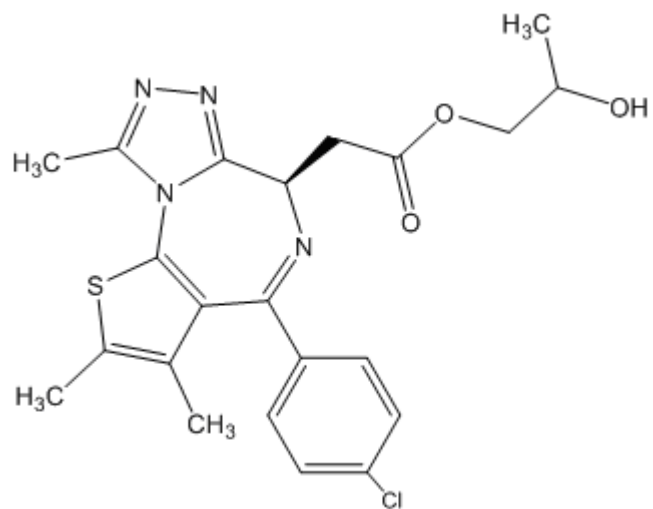
або



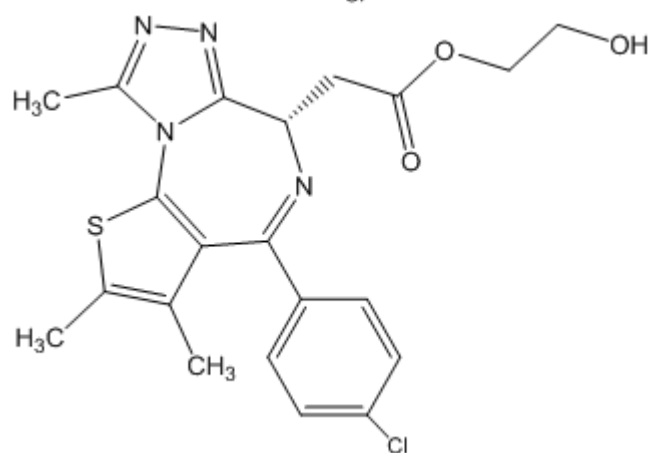
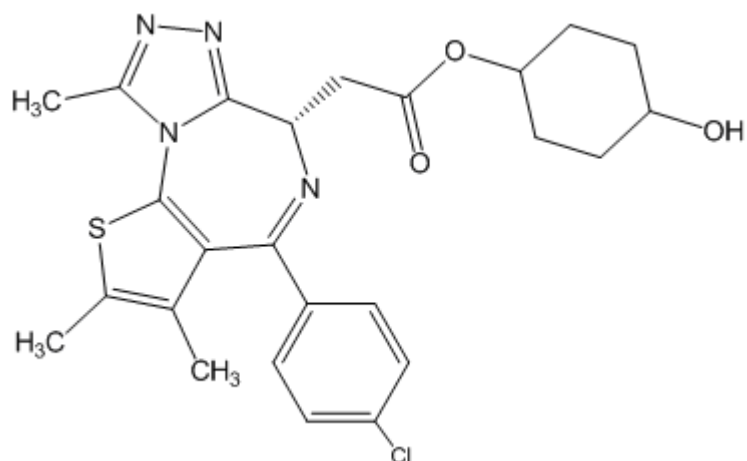
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 [00125] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою із наступних формул.



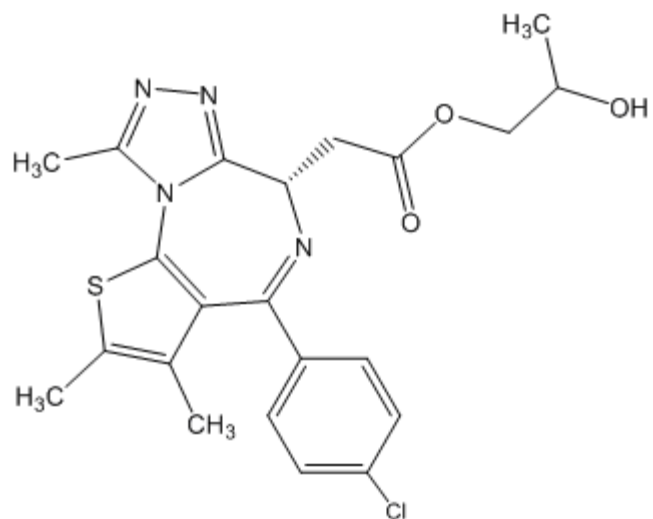
або



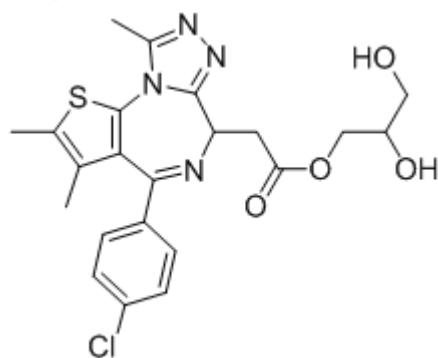
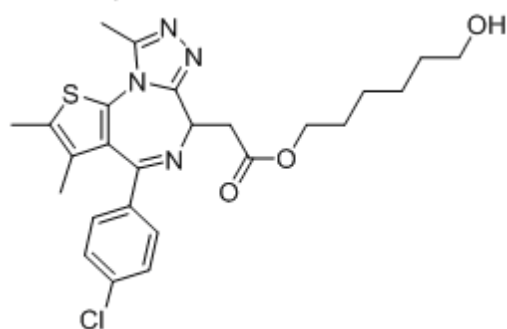
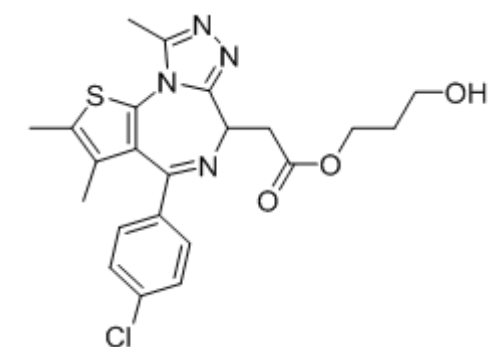
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 [00126] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою із наступних формул:



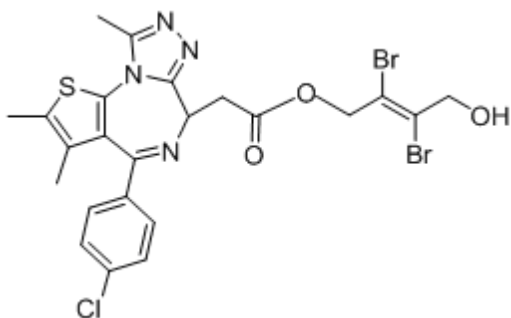
або



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 [00127] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою із наступних формул:



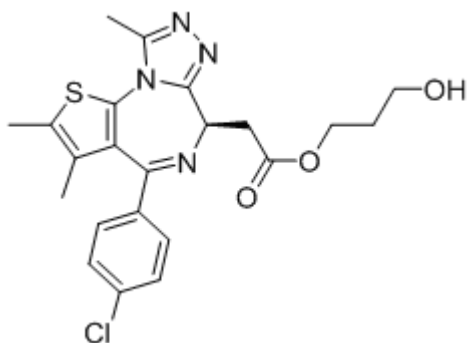
або

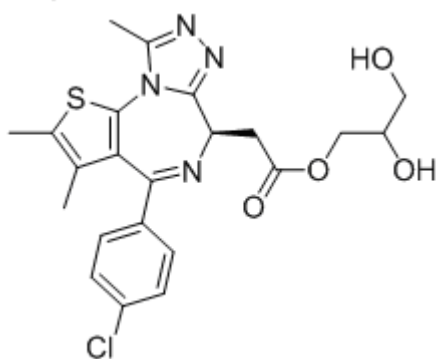
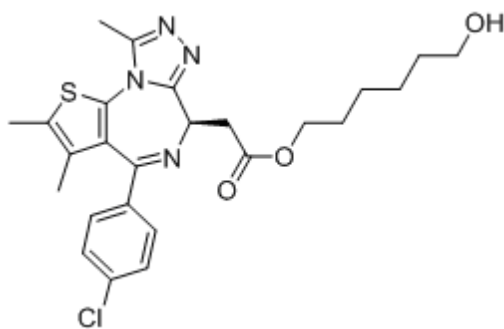


5

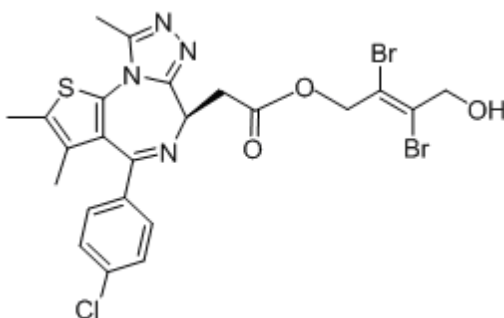
[00128] або її фармацевтично прийнятна сіль.

[00129] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою з наступних формул:

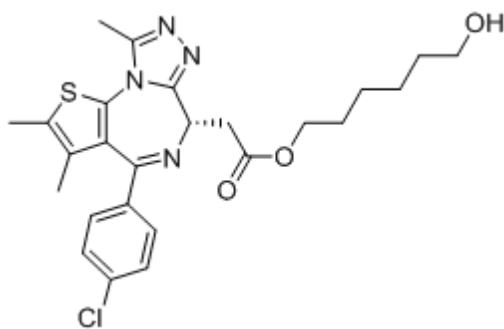
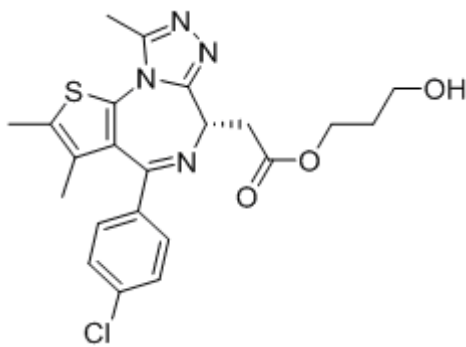


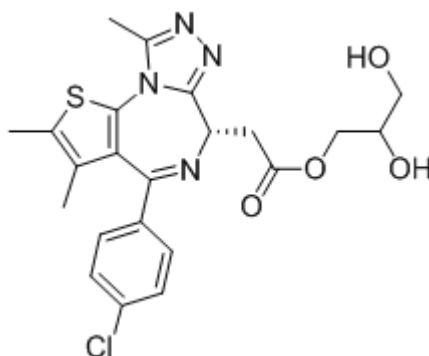


або

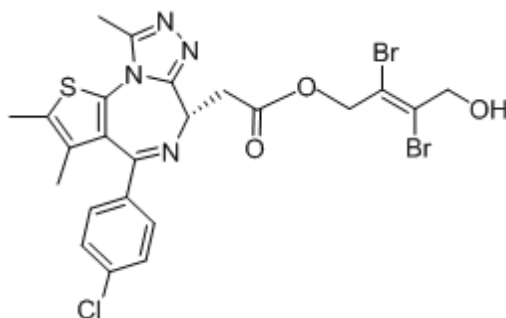


- 5 [00130] або її фармацевтично прийнятна сіль.
 [00131] У іншому аспекті винаходу пропонується сполука, представлена будь-якою з наступних формул:





або



[00132] або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 [00133] У четвертому варіанті реалізації даний винахід відноситься до способу лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, представленої Структурною Формулою (I), (II) або (III) або в будь-якому з аспектів або конкретних прикладів конкретних сполук, описаних у даному документі.

10 [00134] У першому аспекті четвертого варіанту реалізації винаходу: член сімейства БЕК являє собою BRD2, BRD3, BRD4 або BRDT.

[00135] В іншому аспекті винаходу пропонується упакований фармацевтичний препарат, що містить терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки, описаної у даному документі, і письмові інструкції з введення сполуки при будь-якому із захворювань або порушень, описаних у даному документі.

15 [00136] Поліпептид із сімейства БЕК позначає поліпептид, що містить два бромодомени і екстра-кінцевий (ЕК) домен або його фрагмент, який виявляє активність регулятора транскрипції або активність зв'язування з ацетильованим лізином. Приклади членів сімейства БЕК включають BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT.

20 [00137] У другому аспекті четвертого варіанту реалізації винаходу: модуляція поліпептиду із сімейства БЕК включає зв'язування з бромодоменом поліпептиду БЕК.

[00138] У третьому аспекті четвертого варіанту реалізації винаходу: модуляція поліпептиду із сімейства БЕК включає зв'язування з бромодоменом із сімейства БЕК і порушення взаємодії бромодомену з хроматином, із лікуванням в такий спосіб розладу.

25 [00139] У п'ятому варіанті реалізації даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить один або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або розбавлювачів і ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі (наприклад, ефективна кількість сполуки, представленої Структурною Формулою (I), (II) або (III) або в будь-якому з аспектів або конкретних прикладів конкретних сполук, описаних у даному документі).

30 [00140] У шостому варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв та/або розбавлювачів і сполуку, представлену Структурною Формулою (I), (II) або (III) або в будь-якому з аспектів або конкретних прикладів конкретних сполук, описаних у даному документі. В іншому варіанті реалізації член сімейства БЕК являє собою BRD2, BRD3, BRD4 або BRDT.

35 [00141] У сьомому варіанті реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки, представленої Структурною Формулою (I), (II) або (III) або в будь-якому з аспектів або конкретних прикладів

конкретних сполук, описаних у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті вказана сполука здатна зв'язуватися з бромодоменом із сімейства БЕК і порушувати взаємодію бромодомену з хроматином, здійснюючи в такий спосіб лікування розладу. В іншому аспекті вказана сполука здатна зв'язуватися з бромодоменом із сімейства БЕК та інгібувати зв'язування бромодомену з хроматином у клітині.

[00142] "Захворювання" і "розлад" використовуються взаємозамінним чином і позначають будь-який стан, який спричиняє пошкодження або перешкоджає нормальній функції клітини, тканини або органу.

[00143] Розлади, що відповідають на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, включають описані нижче.

[00144] В даному винаході пропонуються способи лікування або профілактики новоутворення, запального захворювання, метаболічного синдрому, ожиріння, ожиріння печінки (НАСГ або іншого типу), діабету (наприклад, діабету II типу), атеросклерозу, оклюзії артеріального стента, серцевої недостатності, станів, пов'язаних з гіперінсулініемією, кахексії, хвороби "трансплантат проти хазяїна", інфекційних захворювань, пов'язаних з бромодоменом, лікування паразитів, малярії, трипаносомозу, а також з метою зниження чоловічої фертильності. Крім того, застосування композицій за винаходом включає, але не обмежуючись цим, застосування в трансплантації органів, модуляцію стану клітин для цілей регенеративної медицини (наприклад, шляхом стимуляції або пригнічення клітинного диференціювання) і сприяння плюрипотентності.

[00145] У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт є ссавцем. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт є людиною.

[00146] У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб зменшує ріст або проліферацію новоутворення у суб'єкта.

[00147] У деяких варіантах реалізації винаходу член сімейства БЕК являє собою BRD2, BRD3, BRD4 або BRDT.

[00148] У деяких варіантах реалізації винаходу новоутворення залежить від активатора транскрипції. У деяких варіантах реалізації винаходу активатор транскрипції являє собою тус.

[00149] У деяких варіантах реалізації винаходу у суб'єкта присутнє новоутворення, вибране з групи, що складається із новоутворень кровотворної системи (наприклад, лімфома, мієлома, лейкоз), раку легенів, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку передміхурової залози, раку шийки матки, нейробластоми, мультиформної гліальної бластоми, медулобластоми, злоякісної пухлини оболонки периферичних нервів, меланоми, середньолінійної карциноми NUT, плоскоклітинної карциноми або будь-яких інших видів карциноми, пов'язаних з перегруповуванням NUT.

[00150] В одному аспекті винаходу пропонується спосіб лікування раку кровотворної системи, вибраного з лейкозу, лімфоми або мієломи. Конкретні приклади включають, але не обмежуючись цим, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), гострий лімфоцитарний лейкоз (ГЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ), лімфому Беркитта, MLL-залежний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, еозинофільний лейкоз, волосатоклітинний лейкоз, лімфому Ходжкіна, множинну мієлому, неходжкінську лімфому, мієлопроліферативні захворювання або мієлодиспластичні синдроми.

[00151] Термін "неопластичний" відноситься до клітин, що володіють здатністю до автономного росту, тобто, аномальний стан або стан, що характеризується ростом швидко проліферуючих клітин. Неопластичні захворювання можуть бути класифіковані як патологічні стани, тобто, такі що характеризуються або що являють собою патологічний стан або можуть бути класифіковані як непатологічні, тобто, що відхиляються від норми, але не пов'язані з патологічним станом. Термін включає всі види ракових пухлин або онкогенних процесів, метастатичних тканин або злоякісно трансформованих клітин, тканин або органів, незалежно від гістопатологічного типу або стадії інвазійності.

[00152] Загальномедичне значення терміну "новоутворення" означає "новий ріст клітин", результатом якого є втрата чутливості до факторів, що в нормі управляють ростом, наприклад, неопластичний ріст клітин. "Гіперплазія" позначає клітини з аномально високою швидкістю росту. Однак, у даному документі термін новоутворення, як правило, відноситься до клітин з аномальною швидкістю клітинного росту. Новоутворення включають "пухлини", які можуть бути доброякісними, передзлаякісними або злоякісними.

[00153] В даному винаході описані способи лікування та/або профілактики метаболічного синдрому, ожиріння, ожиріння печінки (НАСГ або іншого типу), діабету (наприклад, діабету II типу), інсулінорезистентності, атеросклерозу, оклюзії артеріального стента, серцевої

недостатності і споріднених розладів, що характеризуються небажаними змінами в метаболізмі або накопиченням жиру.

5 [00154] В одному аспекті винаходу пропонується спосіб пригнічення адипогенезу, який включає приведення адипоцитів або преадипоцитів у контакт з ефективною кількістю сполуки, описаної у даному документі.

[00155] В іншому аспекті винаходу пропонується спосіб пригнічення біологічної функції адипоцитів, який включає приведення адипоциту в контакт з ефективною кількістю сполуки, описаної у даному документі.

10 [00156] У ще одному аспекті винаходу пропонується спосіб лікування або профілактики метаболічного синдрому у людини, який включає введення людині ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

[00157] У подальших аспектах винаходу пропонується спосіб лікування або профілактики ожиріння або збільшення маси тіла у людини, який включає введення людині ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

15 [00158] В іншому аспекті винаходу пропонується спосіб пригнічення стеатозу печінки у людини, який включає введення людині ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

20 [00159] У додатковому аспекті винаходу пропонується спосіб зниження вмісту вісцерального жиру або підшкірного жиру у людини, який включає введення людині ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

[00160] У ще одному аспекті винаходу пропонується спосіб зниження споживання їжі або підсилення метаболізму у людини, який включає введення людині ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

25 [00161] У додатковому аспекті винаходу пропонується набір для лікування розладу маси тіла, який містить ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, та інструкції із застосування набору для реалізації будь-якого із способів, описаних у даному документі.

[00162] У різних варіантах реалізації вказаних вище аспектів або будь-якого іншого аспекту винаходу, окресленого у даному документі, спосіб пригнічує диференціювання, проліферацію або гіпертрофію адипоцитів. У іншому варіанті реалізації винаходу спосіб зменшує синтез жирних кислот, ліпогенез, накопичення ліпідних крапельок. У ще одному варіанті реалізації винаходу спосіб зменшує тяжкість абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії, гіпертензії, інсулінорезистентності або діабету II типу.

30 [00163] "Адипогенез" позначає збільшення кількості адипоцитів. Адипогенез звичайно включає гіперплазію (збільшення кількості) адипоцитів. Гіпертрофія адипоцитів являє собою збільшення розміру вже існуючих адипоцитів в результаті надмірного накопичення тригліцеролів. Гіпертрофія розвивається, коли споживання енергії перевищує витрати енергії. Гіперплазія є результатом утворення нових адипоцитів з клітин-прекурсорів в жировій тканині. Звичайно гіперплазія включає проліферацію преадипоцитів і їх диференціювання в адипоцити.

40 [00164] "Порушення маси тіла" позначає будь-який розлад або захворювання, що призводить до аномальної маси тіла.

[00165] "Метаболічний синдром" позначає один або більше факторів ризику, які підсилюють схильність індивідуума до розвитку захворювання коронарних судин серця, інсульту, захворювання периферичних судин та/або діабету II типу. Фактори ризику, пов'язані з метаболічним синдромом, включають абдомінальне ожиріння (тобто, надмірне накопичення жирової тканини в області і навколо живота), атерогенну дисліпідемію, зокрема, але не обмежуючись цим, високий вміст тригліцеролів, низький вміст холестерину ЛПВЩ і високий вміст холестерину ЛПНЩ, гіпертензію, інсулінорезистентність або непереносимість глюкози, протромбічні стани (наприклад, високий рівень фібриногену або інгібітору активатора плазміногену-1 в крові), прозапальний стан (наприклад, підвищений рівень С-реактивного білка в крові). Агенти за винаходом є придатними для лікування або профілактики метаболічного синдрому у суб'єкта з одним або більше згаданих вище факторів ризику.

50 [00166] "Ожиріння" позначає надмірні жирові відкладення по відношенню до м'язової маси. Вважається, що у суб'єкта присутнє ожиріння, якщо його індекс маси тіла (ІМТ) становить 30 і вище.

55 [00167] "Індекс маси тіла (ІМТ)" дорівнює масі тіла суб'єкта в кілограмах, поділеній на квадрат його росту в метрах.

[00168] "Збільшення маси тіла" позначає збільшення маси тіла в порівнянні з масою тіла індивідуума у більш ранній момент часу або відносно еталонного значення маси. В одному варіанті реалізації винаходу еталонна маса тіла відповідає ІМТ близько 25.

[00169] Як описано нижче, у даному винаході пропонуються способи застосування сполук, описаних у даному документі, для зниження чоловічої фертильності. В одному варіанті реалізації винаходу описані у даному документі сполуки можуть бути застосовані як засіб чоловічої контрацепції.

5 [00170] В одному з аспектів даного винаходу пропонуються способи зниження або пригнічення сперматогенезу у суб'єкта чоловічої статі. Способи включають введення ефективної кількості сполуки або її солі, описаних у даному документі, суб'єкту чоловічої статі.

[00171] В одному з аспектів даного винаходу пропонуються способи зниження чоловічої фертильності у суб'єкта. В деяких варіантах реалізації винаходу способи включають введення ефективною кількості сполуки або її солі суб'єкту чоловічої статі.

[00172] У вищезазначених аспектах способи включають введення сполуки або її солі в кількості, достатній для зменшення кількості сперми та/або зниження рухливості сперматозоїдів.

10 [00173] У вищезазначених аспектах способи включають введення сполуки або її солі, описаних у даному документі, в кількості, достатній для індукції азооспермії, олігозооспермії та/або астенозооспермії. У деяких варіантах реалізації винаходу способи спричиняють контрацептивний ефект у суб'єкта.

[00174] У варіантах реалізації винаходу сполука або її сіль присутня в кількості, ефективній для зменшення кількості сперми та/або зниження рухливості сперматозоїдів.

20 [00175] У варіантах реалізації винаходу сполука або її сіль присутня в кількості, ефективній для індукції азооспермії, олігозооспермії та/або астенозооспермії. В споріднених варіантах реалізації винаходу сполука або її сіль присутня в кількості, ефективній для індукції контрацептивного ефекту у суб'єкта.

[00176] Термін "зменшення або пригнічення емісії сперматозоїдів" позначає зменшення кількості сперматозоїдів, присутніх у сім'яній рідині під час викиду сім'яної рідини суб'єктом чоловічої статі. Зниження або пригнічення рівнів сперматозоїдів у сім'яній рідині може бути здійснене шляхом пригнічення сперматогенезу, індукції азооспермії, індукції олігозооспермії і т.п. Таким чином, в контексті даного винаходу "зменшення або пригнічення емісії сперматозоїдів" спричиняє ефект пригнічення та/або зменшення частоти запліднення при контакті вивергнутої сім'яної рідини з яйцеклітиною жінки.

30 [00177] "Сперматогенез" відноситься до загального процесу гаметогенезу у самців. Сперматогенез відбувається у сім'яних канальцях і безпосередньо регулюється рівнями фолікулостимулювального гормону і андрогенів на периферії сім'яних канальців, конкретно у клітинах Сертолі.

[00178] Термін "азооспермія" позначає вміст сперматозоїдів менш ніж 1 млн/мл сім'яної рідини, що наближається до нульового вмісту сперматозоїдів, який є результатом пригнічення сперматогенезу.

[00179] Термін "олігозооспермія" позначає вміст сперматозоїдів від 20 до одного мільйона на мл (млн/мл) сім'яної рідини, який є результатом пригнічення сперматогенезу.

40 [00180] Інший варіант реалізації даного винаходу відноситься до способу лікування стану, пов'язаного з гіперінсулініемією (наприклад, інсуліноми, вродженого гіперінсулізму, синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ), синдрому Беквіта-Відеманна і пацієнтів після операції шунтування шлунку) у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі.

45 [00181] В даному документі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" звичайно позначають людину, але можуть додатково позначати тварин, які потребують лікування, наприклад, домашніх тварин (собаки, кішки і т.п.), сільськогосподарських тварин (корови, свині, коні, вівці, кози і т.п.) і лабораторних тварин (щури, миші, морські свинки і т.п.).

[00182] Терміни "лікувати" і "лікування" використовуються взаємозамінним чином і включають як терапевтичне лікування, так і профілактичне лікування (зниження вірогідності розвитку). Обидва терміни позначають зменшення, пригнічення, послаблення, зниження, зупинку або стабілізацію розвитку або прогресування захворювання (наприклад, захворювання або розладу, охарактеризованого у даному документі, розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК), зменшення тяжкості захворювання або покращення симптомів, пов'язаних із захворюванням, охарактеризованим у даному документі. В даному документі, термін "ефективна кількість" позначає кількість, яка, при введенні за допомогою належної схеми введення, є достатньою для лікування (терапевтичного або профілактичного) цільового порушення, в даному випадку, розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК. Наприклад, ефективна кількість є достатньою для зниження або зменшення тяжкості, тривалості або прогресування захворювання, яке підлягає лікуванню, запобігання прогресуванню розладу, що підлягає лікуванню, індукції регресії захворювання, що підлягає

лікуванню, або підсилення або покращення профілактичного(их) або терапевтичного(их) ефекту(ів) іншого терапевтичного засобу. Наприклад, ефективна кількість може бути кількістю або їх комбінацією. Ефективна кількість може містити від близько 0,001 мг/кг/добу до близько 1000 мг/кг/добу. В одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,001 мг/кг/добу до близько 100 мг/кг/добу. В іншому варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,01 мг/кг/добу до близько 50 мг/кг/добу. У ще одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,01 мг/кг/добу до близько 25 мг/кг/добу. У ще одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,02 мг/кг/добу до близько 10 мг/кг/добу. У ще одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,03 мг/кг/добу до близько 6 мг/кг/добу, наприклад, від близько 0,03 мг/кг/добу до близько 3 мг/кг/добу. У ще одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість сполуки за винаходом становить від близько 0,1 мг/кг/добу до близько 10 мг/кг/добу.

Способи введення

[00183] Композиції, застосовувані у даному винаході, включають препарати для офтальмологічного, перорального, назального, трансдермального, місцевого, з пов'язкою або без неї, внутрішньовенного (у вигляді болюсу та інфузії), інгаляційного та ін'єкційного (внутрішньоочеревинного, підшкірного, внутрішньом'язового або парентерального, внутрішньопухлинного) введення. У конкретному варіанті реалізації винаходу композиції призначені для внутрішньовенного або перорального введення. Композиція може мати форму дозованої одиниці, такої як таблетка, пігулка, капсула, порошок, гранула, ліпосома, іонообмінна смола, стерильний розчин для офтальмологічного застосування або пристрій для офтальмологічного застосування (такий як контактна лінза і т.п., що полегшує негайне вивільнення, сповільнене вивільнення або безперервне вивільнення), розчин або суспензія для парентерального введення, дозований аерозоль або рідкий спрей, краплі, ампули, автоінжекційний пристрій або супозиторій; для офтальмологічного, перорального, інтраназального, сублінгвального, парентерального або ректального введення або введення за допомогою інгаляції або інсуфляції.

[00184] "Фармацевтично прийнятний носій" і "фармацевтично прийнятний розбавлювач" позначає нетерапевтичні компоненти, з достатньою чистотою і якістю для застосування в препараті композиції за винаходом, які, при введенні належним чином тварині або людині, звичайно не спричиняють небажаних реакцій, і які застосовуються як носій для активного інгредієнта лікарського засобу (тобто, сполуки за даним винаходом). Опис конкретних носіїв і комбінацій носіїв для кожного типу введення представлений нижче.

[00185] Композиції для застосування згідно винаходу, придатні для перорального введення, включають тверді форми, такі як таблетки, пігулки, каплетти, капсули (кожна з яких включає препарати з негайним вивільненням, сповільненим вивільненням і безперервним вивільненням), гранули і порошки, а також рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії і суспензії. Форми, придатні для офтальмологічного застосування, включають стерильні розчини або пристрої для офтальмологічного застосування. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії і суспензії.

[00186] Композиції для застосування згідно винаходу можна вводити у формі, придатній для щотижневого або щомісячного введення. Наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки може бути адаптована для одержання препарату депо для внутрішньом'язової ін'єкції (наприклад, сіль деканоат) або для одержання розчину для офтальмологічного застосування.

[00187] Лікарська форма, що містить композицію згідно винаходу, містить ефективну кількість активного інгредієнта, необхідну для одержання терапевтичного ефекту. Композиція може містити від близько 5000 мг до близько 0,01 мг сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, і може бути виготовлена у будь-якій формі, придатній для вибраного способу введення. В одному варіанті реалізації даного винаходу композиція містить від близько 5000 мг до близько 0,01 мг сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті реалізації даного винаходу композиція містить від близько 1000 мг до близько 0,01 мг сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. У ще одному варіанті реалізації винаходу композиція містить від близько 100 мг до близько 0,01 мг сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Композицію можна вводити від 1 до 5 разів на день. Можна застосовувати щоденне введення або періодичне введення.

[00188] У випадку перорального введення композиція переважно має форму таблетки або капсули, що містить (наприклад, від 2000 до 0,5 мг активної сполуки). Дозування варіюватиме в залежності від факторів, пов'язаних із конкретним пацієнтом, що підлягає лікуванню (наприклад,

вік, маса тіла, раціон і час введення), тяжкості стану, що підлягає лікуванню, застосовуваної сполуки, способу введення і активності препарату.

[00189] Композицію для перорального введення переважно готують у вигляді гомогенної композиції, в якій активний інгредієнт рівномірно диспергований у суміші, яка може бути легко розділена на дозовані одиниці, що містять рівні кількості сполуки за винаходом. Переважно, композиції готують шляхом змішування сполуки за даним винаходом (або її фармацевтично прийнятної солі) з одним або більше необов'язковими фармацевтичними носіями (такими як крохмаль, цукор, розбавлювач, гранулювальний агент, змащувальна речовина, речовина, що покращує ковзання, зв'язуюча речовина і дезінтегрант), одним або більше необов'язковими інертними фармацевтичними допоміжними речовинами (наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, фарбники і сироп), одним або більше необов'язковими звичайними інгредієнтами для таблетування (такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, магній стеарат, дикальцій фосфат і будь-яка з різних камедів) і необов'язковим розбавлювачем (таким як вода).

[00190] Зв'язувальні речовини включають крохмаль, желатин, натуральні цукри (наприклад, глюкоза і бета-лактоза), кукурудзяні підсолоджувачі, природні і синтетичні камеді (наприклад, акацієва і трагакант). Дезінтегранти включають крохмаль, метилцелюлозу, агар і бентоніт.

[00191] Таблетки і капсули є переважними дозованими лікарськими формами для перорального застосування. На таблетки може бути нанесене цукрове або плівкове покриття із застосуванням стандартних методик. Крім того, на таблетки може бути нанесене покриття, або вони можуть виготовлені в інший спосіб, щоб забезпечити пролонгований, контрольований терапевтичний ефект. Лікарська форма може містити внутрішній дозований компонент і зовнішній дозований компонент, причому зовнішній компонент присутній у формі оболонки над внутрішнім компонентом. Два компоненти можуть бути розділені шаром, стійким до розпаду в шлунку (наприклад, кишковорозчинним шаром), що дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим до дванадцятипалої кишки, або шаром, який затримує або підтримує безперервне вивільнення. Можна застосовувати різні матеріали кишковорозчинного і не кишковорозчинного шару або покриття (такі як полімерні кислоти, шелаки, ацетилспирти і ацетат целюлози або їх комбінації).

[00192] Додатково, сполуки за даним винаходом можна вводити за допомогою композиції із сповільненим вивільненням, причому композиція містить сполуку за даним винаходом і біорозкладаваний носій із сповільненим вивільненням (наприклад, полімерний носій) або фармацевтично прийнятний не біорозкладаваний носій із сповільненим вивільненням (наприклад, іонообмінний носій).

[00193] Як біорозкладавані, так і не біорозкладавані носії із сповільненим вивільненням добре відомі з рівня техніки. Біорозкладавані носії застосовуються для утворення частинок або матриць, що утримують активний(і) агент(и), і які повільно розкладаються і розчиняються у відповідному середовищі (наприклад, водному, кислому, основному і т.п.) з вивільненням агента. Такі частинки розкладаються і розчиняються у біологічних рідинах з вивільненням в них активної(их) сполуки(ук). Переважно, частинки є наночастинками або наноемульсіями (наприклад, з діаметром в діапазоні від близько 1 до 500 нм, переважно близько 50-200 нм в діаметрі, і, найбільш переважно, близько 100 нм в діаметрі). У способі одержання композиції з повільним вивільненням, носій із сповільненим вивільненням і сполуки за винаходом спочатку розчиняють або диспергують в органічному розчиннику. Одержану суміш додають у водний розчин, що містить необов'язкову(і) поверхнево-активну(і) речовину(и) з одержанням емульсії. Далі органічний розчинник випаровують з емульсії з одержанням колоїдної суспензії частинок, що містять носій із сповільненим вивільненням і сполуку за винаходом.

[00194] Сполука, розкрита у даному документі і застосовувана у способах за винаходом, може бути введена в препарати для перорального або ін'єкційного введення у рідкій формі, такий як водні розчини, сиропи з відповідним смаком, водні або масляні суспензії, ароматизовані емульсії з їстівними маслами, такими як бавовняну олію, кунжутну олію, кокосове масло або арахісове масло і т.п., або еліксири або подібні фармацевтичні основи. Придатні диспергувальні або суспендувальні агенти для водних суспензій включають синтетичні і натуральні камеді, такі як трагакант, аравійська камедь, альгінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон і желатин. Рідкі форми, у відповідним чином ароматизованих суспендувальних або диспергувальних агентах можуть додатково містити синтетичні і натуральні камеді. Для парентерального введення бажаними є стерильні суспензії і розчини. Ізотонічні препарати, які звичайно містять додатні консерванти, застосовуються у випадках, у яких бажаним є внутрішньовенне введення. В одному варіанті реалізації винаходу сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально. В іншому варіанті реалізації

винаходу сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять внутрішньовенно. Сполуки за даним винаходом можуть бути введені парентерально шляхом ін'єкції. Препарат для парентерального введення може складатися із активного інгредієнта, що є розчинним або знаходиться в суміші з придатним інертним рідким носієм. Прийнятні рідкі носії звичайно включають водні розчинники та інші необов'язкові інгредієнти для підвищення розчинності або для консервації. Такі водні розчинники включають стерильну воду, розчин Рингера або ізотонічний водний фізіологічний розчин. Інші необов'язкові інгредієнти включають рослинні масла (такі як арахісове масло, бавовняну олію і кунжутну олію) і органічні розчинники (такі як солкеталь, гліцерол і форміл). Стерильні, нелеткі масла можна застосовувати як розчинник або суспендувальний агент. Препарат для парентерального введення готують шляхом розчинення або суспендування активного інгредієнта в рідкому носії, внаслідок чого кінцева дозована одиниця може містити від близько 0,005 до близько 99 % мас. активного інгредієнта. Інші добавки включають консерванти, осмотичні речовини, солюбілізатори, стабілізатори і знеболювальні агенти. Крім того, можуть бути виготовлені суспензії для ін'єкцій, для яких можна застосовувати рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п.

[00195] Сполуки за винаходом можна вводити інтраназально із застосуванням основи, придатної для інтраназального введення.

[00196] В іншому варіанті реалізації винаходу сполуки за даним винаходом можна вводити безпосередньо в легені шляхом інгаляції.

[00197] Додатково, сполуки за даним винаходом можна застосовувати місцево або підвищувати ефективність місцевого застосування шляхом застосування придатної для місцевого застосування трансдермальної основи або трансдермального пластиру.

[00198] У випадку офтальмологічного застосування, композиція переважно має форму офтальмологічної композиції. Офтальмологічні композиції переважно готують у вигляді очних крапель і заповнюють ними придатні ємності для полегшення введення в око, наприклад, крапельницю, забезпечену відповідною піпеткою. Композиції переважно є стерильними і виготовляються на водній основі, із застосуванням очищеної води. На додаток до сполуки за винаходом, офтальмологічна композиція може містити одне або більше із: а) поверхнево-активної речовини, такої як поліоксиетиленовий естер жирної кислоти; б) загусників, таких як целюлоза, похідні целюлози, вінілові полімери, полівінілові полімери, полівінілпіролідони, звичайно в концентрації від близько 0,05 до близько 5,0 % мас./об.; с) (як альтернатива або на додаток до зберігання композиції в ємності, що містить азот і, при необхідності, містить поглинач вільного кисню, такий як Fe) антиоксидант, такий як бутильований гідроксианізол, аскорбінова кислота, натрій тіосульфат або бутильований гідрокситолуен, в концентрації від близько 0,00005 до близько 0,1 % мас./об.; d) етанол в концентрації від близько 0,01 до 0,5 % мас./об.; і e) інші допоміжні речовини, такі як ізотонічний агент, буфер, консервант та/або регулюючий рН агент. Значення рН офтальмологічної композиції переважно знаходиться в діапазоні від 4 до 8.

Комбінована терапія

[00199] У деяких варіантах реалізації способи за даним винаходом додатково включають лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, із застосуванням сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, окремо або в комбінації з одним або більше терапевтичними агентами. Один або більше терапевтичних агентів можуть являти собою, наприклад, будь-який агент, придатний для лікування будь-якого з описаних у даному документі порушень, яке може відповідати на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК. Приклади терапевтичних агентів, відомих з рівня техніки для лікування захворювання, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, і придатних для застосування в комбінації із сполуками за даним винаходом, включають, але не обмежуючись цим, даунорубіцин, Ага-С, помалідомід, леналідомід, велкад, дексаметазон, ритуксимаб, фулвестрант, ібрутиніб і понатиніб.

[00200] Додатково, терапевтичні агенти, відомі з рівня техніки як епігенетичний або транскрипційний модулятор (наприклад, інгібітор ДНК метилтрансферази, інгібітор гістондеацетилази (ГДАЦ), інгібітор метилтрансферази лізину), що є придатними для застосування в комбінації із сполуками за даним винаходом, включають. Такі агенти включають панобінонат.

[00201] У іншому варіанті реалізації винаходу комбінована терапія включає сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, і терапевтичний агент, відомий з рівня техніки для лікування захворювання, що відповідає на модуляцію поліпептидів з сімейства БЕК, або його фармацевтично прийнятну сіль. У ще одному варіанті реалізації винаходу комбінована терапія включає сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, і терапевтичний агент,

відомий з рівня техніки, як епігенетичний або транскрипційний модулятор (наприклад, інгібітор ДНК метилтрансферази, інгібітор гістондеацетилази (ГДАЦ), інгібітор метилтрансферази лізину), або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00202] Вираз "в комбінації з" або "комбінована терапія" позначає сумісне введення першої кількості сполуки, придатної для лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, або її фармацевтично прийнятної солі, і другої кількості щонайменше одного терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної солі, причому перша і друга кількості, узяті разом, становлять терапевтично ефективну кількість для лікування захворювання, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК. Комбінована терапія включає введення першої і другої кількості сполук для сумісного введення, по суті одночасно, наприклад, в одній фармацевтичній композиції, наприклад, у вигляді капсули або таблетки із фіксованим співвідношенням першої і другої кількості або у вигляді декількох окремих капсул або таблеток для кожного інгредієнта. Крім того, таке сумісне введення додатково включає застосування кожної сполуки для послідовного введення в будь-якому порядку. У тому випадку, коли сумісне введення включає роздільне введення першої кількості сполуки, придатної для лікування розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, або її фармацевтично прийнятної солі, і другої кількості щонайменше одного терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної солі, сполуки вводять достатньо близько в часі для отримання бажаного терапевтичного ефекту. Наприклад, проміжок часу між введенням сполук, який може дати бажаний терапевтичний ефект, може становити від декількох хвилин до декількох годин, і може бути визначений з урахуванням властивостей кожної сполуки, таких як активність, розчинність, біодоступність, період напіввиведення із плазми і кінетичний профіль. Наприклад, сполуку, придатну для лікування захворювання, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один терапевтичний агент або його фармацевтично прийнятну сіль можна вводити у будь-якому порядку в межах близько 24 годин один від одного, в межах близько 16 годин один від одного, в межах близько 8 годин один від одного, в межах близько 4 годин один від одного, в межах близько 1 години один від одного або в межах 30 хвилин один від одного.

ПРИКЛАДИ

[00203] Наступні скорочення використовуються у даній заявці.

[00204] Ас ацетил

[00205] АсОН оцтова кислота

[00206] АІБН 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил)

[00207] водн. водний

[00208] Asp аспарагінова кислота

[00209] БЕК бромодомен і екстра-кінцевий домен

[00210] BRDT бромодомен тестикулярного білка

[00211] BRD2 білок 2, що містить бромодомен

[00212] BRD3 білок 3, що містить бромодомен

[00213] Brd4 білок 4, що містить бромодомен

[00214] Bn бензил

[00215] Вос трет-бутоксикарбоніл

[00216] БОФ (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфоній

[00217] БСА бичачий сироватковий альбумін

[00218] Bu бутіл

[00219] ДІПЕА N, N-діізопропілетиламін

[00220] МДСІ модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла

[00221] ДМФ N, N-диметилформамід

[00222] ДМСО диметилсульфоксид

[00223] ЕДК N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід

[00224] ІЕР іонізація електророзпиленням

[00225] Et етил

[00226] EtOAc етилацетат

[00227] EtOH етанол

[00228] Fmoc флуоренілметилоксикарбоніл

[00229] ГХТУ (2-(6-хлор-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметиламінію гексафлуорфосфат

[00230] His гістидин

[00231] ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія

[00232] МСВР мас-спектрометрія високого розрізнення

[00233] і ізо

[00234] IC₅₀ концентрація, що інгібує ріст наполовину від максимально можливого інгібування

[00235] i-Pr₂NEt N, N-діізопропілетиламін

[00236] K₂ЕДТА дікалій етилендіамінтетраацетат

5 [00237] КО-трет-Бу калій трет-бутоксид

[00238] МТБЕ метил-трет-бутиловий етер

[00239] МЕГ моноетиленгліколь

[00240] MeOH метанол

[00241] Me метил

10 [00242] MgSO₄ магній сульфат

[00243] МС мас-спектрометрія

[00244] М.м. молекулярна маса

[00245] Na₂ЕДТА динатрій етилендіамінтетраацетат

[00246] ЯМР спектрометрія ядерного магнітного резонансу

15 [00247] Пеф ефективна проникність

[00248] ФСБ фосфатно-сольовий буфер

[00249] Ph феніл

[00250] ПЕГ поліетиленгліколь

[00251] PO(OEt)₂Cl діетилхлорфосфат

20 [00252] Pr пропіл

[00253] п-ТСК пара-толуенсульфонова кислота

[00254] PyBOP (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфоній

[00255] ЗТ зворотна транскрипція

[00256] втор вторинний

25 [00257] S сульфур

[00258] трет третинний

[00259] ТГФ тетрагідрофуран

[00260] ТШХ тонкошарова хроматографія

І. ХІМІЧНІ ПРИКЛАДИ - СИНТЕЗ І СПОСОБИ ОЧИЩЕННЯ

30 [00261] Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані за допомогою способів, описаних у даному документі, та/або у відповідності до способів, відомих фахівцю з рівня техніки, з урахуванням наведеного у даному документі опису.

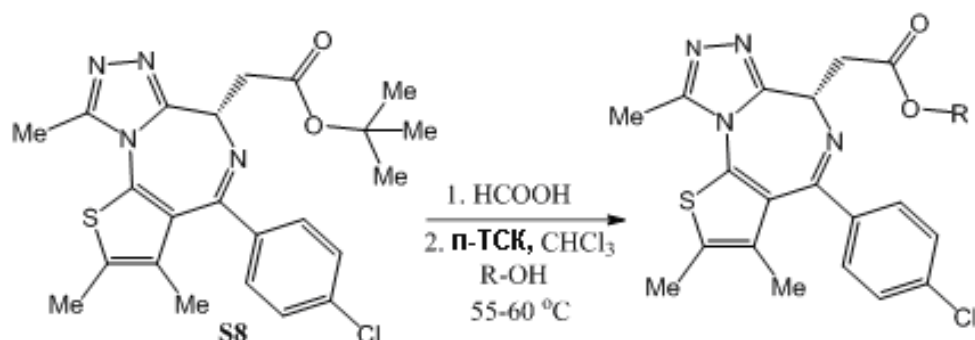
Устаткування

35 [00262] Спектри протонного і карбон-13 ядерного магнітного резонансу (¹H ЯМР і ¹³C ЯМР) реєстрували за допомогою спектрометра Varian INOVA 600 із зворотним зондом. Хімічні зсуви наведені у мільйонних долях за шкалою δ і позначені від залишкового протію в ЯМР розчиннику (CHCl₃: δ 7,24) для ¹H ЯМР і карбонових резонансів розчинника (CDCl₃: δ 77,2) для ¹³C ЯМР, відповідно. Дані представлені таким чином: мультиплетність хімічного зсуву (с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, м = мультиплет, ш = широкий) і константа(и) інтеграції в Герцах. Мас-спектри високого розрізнення (МСВР) реєстрували на мас-спектрометрі з Фур'є-перетворенням Bruker APEX 4.7 Tesler із застосуванням джерела іонізації електророзпиленням (ІЕР). Проміжні сполуки і кінцевий продукт очищували за допомогою системи CombiFlash RF (Teledyne Isco). Органічні розчини концентрували на роторному випарнику Büchi R-205. Енантімерну чистоту перевіряли за допомогою суперкритичного рідинного хроматографа (СРХ) Berger, обладнаного колонкою AS-H. Препаративне очищення енантімерів проводили за допомогою рідинного хроматографа високого тиску Agilent, обладнаного колонкою OD-H.

45 [00263] Сполуки, застосовувані у способах за даним винаходом, можуть бути одержані різними способами. Наприклад, у хімічних Прикладах нижче запропоновані схеми синтезу для одержання Сполуки 1 (у вигляді рацемату) та енантімерів (S)-Сполуки 1 і (R)-Сполуки 1 (див. Схеми S1 і S2 у Прикладах). Численні сполуки Формул (I)-(III) можуть бути одержані аналогічними способами, із заміною відповідних початкових матеріалів.

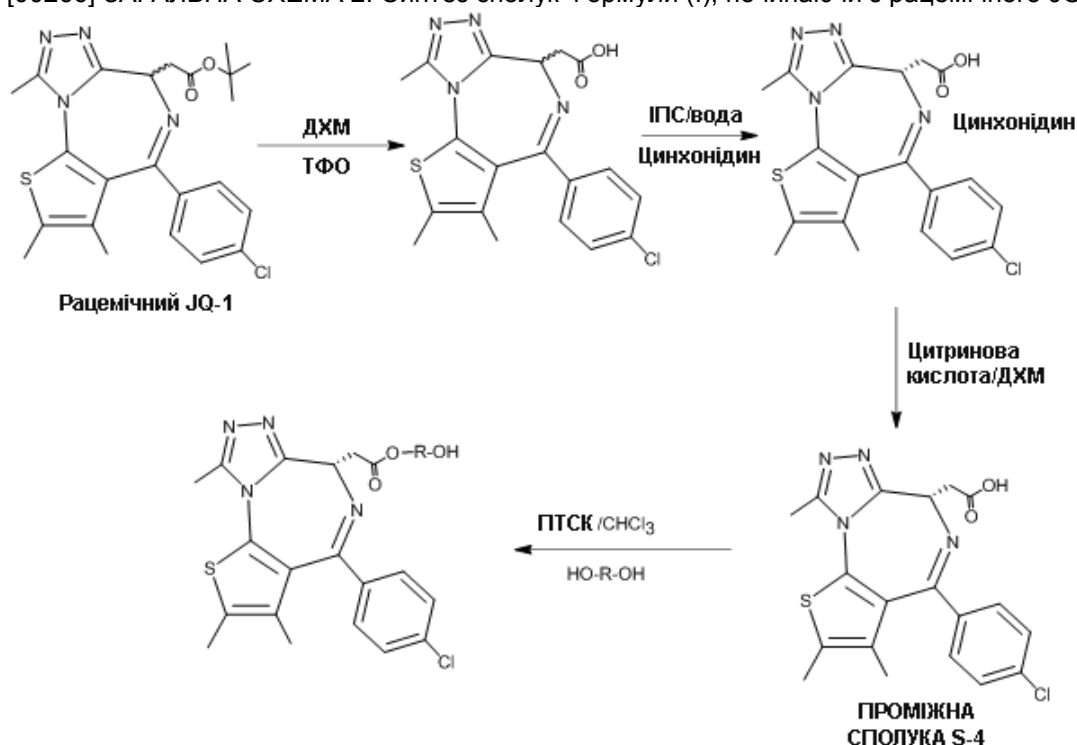
[00264] ЗАГАЛЬНА СХЕМА 1:

Виходячи з S8, цільові естери можуть бути одержані, як проілюстровано на Загальній Схемі 1, наведеній нижче.

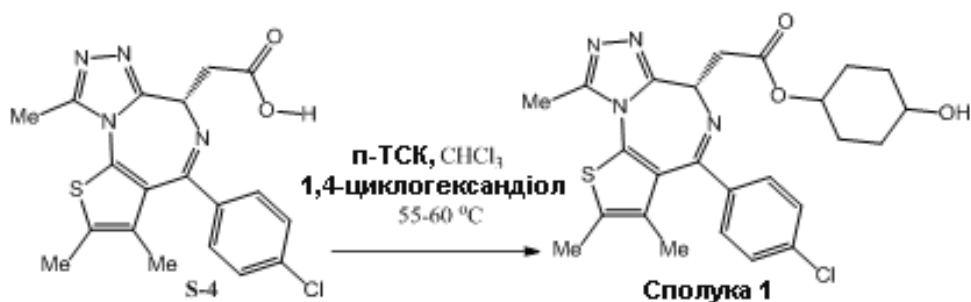


[00265] Як проілюстровано на Загальній Схемі 1, гідроліз трет-бутилового естеру S8 дає карбоксильну кислоту, яку обробляють п-толуенсульфоною кислотою (п-ТСК) і відповідним спиртом у хлороформі, з одержанням цільового естеру (наприклад, сполуки будь-якої з Формул (I)-(III)). Кислоти, які можна застосовувати для гідролізу трет-бутилового естеру, включають, але не обмежуючись цим, мурашину кислоту, трифлуороцтову кислоту, гідрохлоридну кислоту, оцтову кислоту і сульфурну кислоту або їх комбінації.

[00266] ЗАГАЛЬНА СХЕМА 2: Синтез сполук Формули (I), починаючи з рацемічного JQ-1



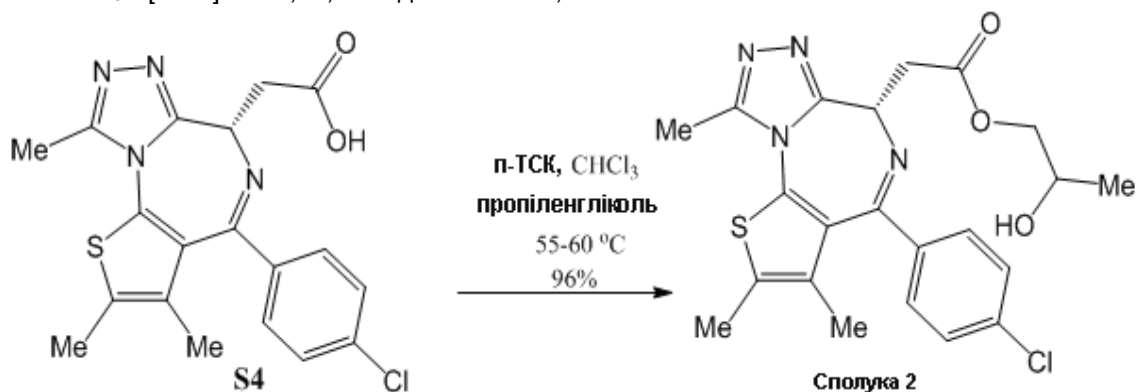
- 10 HO-R-OR
 Сполука 1: 1,4-циклогександіол
 Сполука 2: пропіленгліколь
 Сполука 3: етиленгліколь
 Сполука 4: 1,3-пропілендіол
 15 Сполука 5: 1,6-гександіол
 Сполука 6: гліцерол
 Сполука 7: транс-2,3-дибром-2-бутен-1,4-діол
 Схема S1. Синтез Сполуки 1, Приклад 1



[00267] Стадія 1: Проміжну сполуку S-4 одержують у відповідності до "Загальної Схеми 2".

[00268] Стадія 2: п-Толуенсульфонову кислоту (0,3 г, 0,1 екв.) додають до розчину 1,4-циклогександіолу (14 г, 10 екв.; CAS № 556-48-9, суміш цис- і транс-) і S4 (5 г, 1 екв.) у хлороформі (200 мл) в атмосфері нітрогену, і витримують при температурі від 55 °С до 60 °С протягом 6 годин. Перебіг реакції контролюють за допомогою ВЕРХ. Через 24 години ВЕРХ показує перетворення 94 %. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і водний насичений розчин бікарбонату додають для гасіння реакції. Органічний і водний шари розділяють, і органічний шар промивають насиченим розчином натрій бікарбонату (10 мл/г) і водою (10 мл/г), сушать за допомогою MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи світло-коричневу напівтверду речовину. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (градієнт метанолу в етилацетаті від 0 % до 5 %) з одержанням Сполуки 1 у вигляді майже білої твердої речовини. Майже білу тверду речовину розчиняють у метил-трет-бутиловому етері (МТБЕ), і Сполуку 1 тритурують з розчину шляхом додавання гептану (~ 50 мл МТБЕ/гептану). Тверду речовину відфільтровують і сушать під вакуумом при 35 °С протягом ночі. Цільовий продукт, Сполуку 1, виділяють у вигляді твердої речовини (3,6 г, 59 %)

[00269] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 25 °С) наведений на Фіг. 9. MCBP(IEP) обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499,02, знайдено m/z 499,2.



хема S2. Синтез Сполуки 2, Приклад 2

[00270] Стадія 1: Проміжну сполуку S-4 одержують у відповідності до "Загальної Схеми 2".

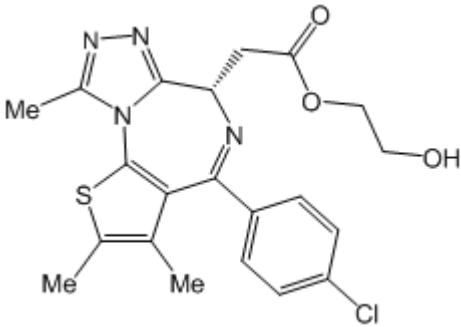
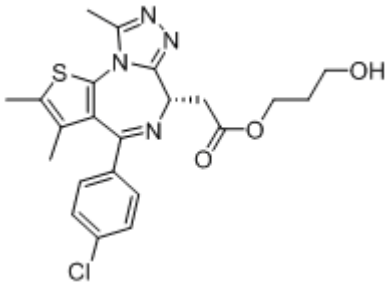
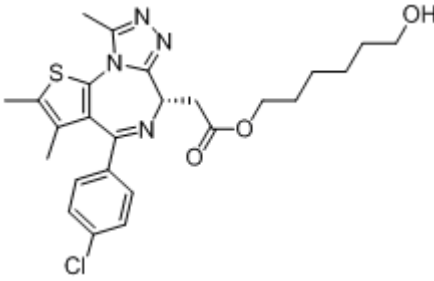
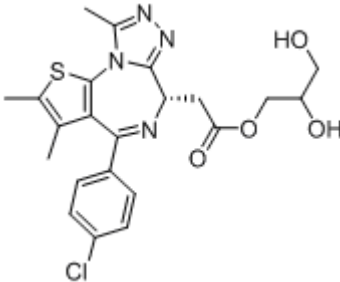
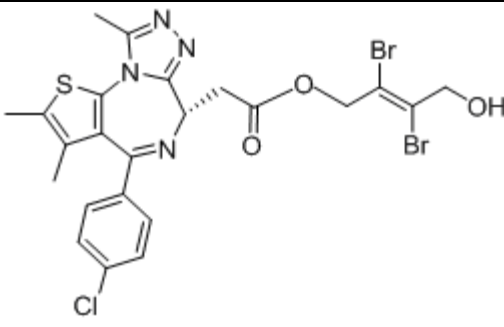
[00271] Стадія 2: п-Толуенсульфонову кислоту (0,3 г, 0,1 екв.) додають до розчину пропіленгліколю (9,5 г, 10 екв.; CAS № 57-55-6, рацемічний) і S4 (5 г, 1 екв.) у хлороформі (200 мл) в атмосфері нітрогену, і витримують при температурі від 55 °С до 60 °С протягом 6 годин. Перебіг реакції контролюють за допомогою ВЕРХ. Через 36 годин ВЕРХ показує перетворення 93 %. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і водний насичений розчин натрій бікарбонату додають для гасіння реакції. Органічний і водний шари розділяють, і органічний шар промивають насиченим розчином натрій бікарбонату (10 мл/г) і водою (10 мл/г), сушать за допомогою MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску з одержанням світло-коричневої напівтвердої речовини. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (градієнт метанолу в етилацетаті від 0 % до 5 %) з одержанням Сполуки 2 у вигляді майже білої твердої речовини. Майже білу тверду речовину розчиняють в метил-трет-бутиловому етері (МТБЕ), і Сполуку 2 тритурують з розчину шляхом додавання гептану (~ 50 мл МТБЕ/гептану). Тверду речовину відфільтровують і сушать під вакуумом при 35 °С протягом ночі. Цільовий продукт, Сполуку 2, виділяють у вигляді білої твердої речовини (5,5 г, 96 %).

[00272] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 25 °С) наведений на Фіг. 10. MCBP(IEP) обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458,96, знайдено m/z 459,1.

[00273] Сполуки 3-7 одержані у відповідності до методик, застосовуваних для Сполук 1 і 2 вище і викладених на Загальній Схемі. Будова Сполук 3-7 представлена у Табл. А, разом з даними мас-спектроскопії. Дані ЯМР для Сполук 3-7 представлені на Фіг. 11-15.

ТАБЛИЦЯ А

5

Номер сполуки	Структура	МС [M+H] ⁺ м/з (спостережуваний)
Спол. 3		445,3
Спол. 4		459,1
Спол. 5		502,2
Спол. 6		475,1
Спол. 7		629

Спектральні дані для кожної сполуки узгоджуються з передбачуваною структурою. (Див. Фіг 11-15).

II. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Приклад 3: Аналіз клітин інсуліноми щура

5 [00274] Аналіз Cell Titer-Glo застосовували для тестування чутливості чотирьох клітинних ліній інсуліноми щура (RIN), RIN-14B, RIN-m5F, RIN-m і RIN-5, до Сполуки 1 і Сполуки 2.

10 [00275] Клітини висівають із щільністю 5000 клітин на лунку на 96-лунковий планшет для мікрокультури в загальному об'ємі 100 мкл/лунку та інкубують протягом 24 годин. По 100 мкл 2X серійних розведень 1:4 досліджуваних сполук (Сполуки 1 або Сполуки 2) додають в кожен лунку. Тестовані концентрації для Сполуки 1 і Сполуки 2 становили 20 мкМ, 5 мкМ, 1,25 мкМ, 0,313 мкМ, 0,0781 мкМ, 0,0195 мкМ, 0,00488 мкМ, 0,00122 мкМ, 0,000305 мкМ і 0,0000763 мкМ. Через 168-192 години культивування 100 мкл середовища видаляють з кожної лунки, і 50 мкл Cell Titer-Glo (Promega № G7571) додають у кожен лунку. Планшет струшують протягом 2 хвилин і дозволяють урівноважитися протягом 10 хвилин. Люмінесценцію вимірюють на планшет-рідері Tecan GENios. Відсоток інгібування проліферації клітин обчислюють по відношенню до необроблених контрольних лунок. Всі випробування проводили у трьох або чотирьох екземплярах для кожного рівня концентрації. Значення IC₅₀ обчислюють із застосуванням апроксимації кривої Prism 6.00, за допомогою чотирьохпараметричного логістичного рівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ

20 [00276] Всі клітинні лінії були чутливими до Сполуки 1, із значеннями IC₅₀ менше 40 нМ, і до Сполуки 2 на рівні менше 80 нМ. Одержані результати показують, що інгібітори бромодому БЕК є високоефективними з точки зору зменшення проліферації клітинних ліній інсуліноми. Результати представлені у Табл. В нижче.

ТАБЛИЦЯ В

Значення IC₅₀ (нМ)

Клітинна лінія	Сполука 1	Сполука 2
RIN-14B	9,3	26,5
RIN-m5F	11,3	42,3
RIN-m	12,6	41,5
RIN-5F	21,6, 19,5	64,5, 59,9

Приклад 4: Аналіз зв'язування BROMOscan

30 [00277] Аналіз зв'язування BROMOscan застосовували для тестування активності зв'язування in vitro (S)-Сполук 1, 2, 3, 4, 5 і 7 із першим і другим бромодоменими Brd4 (BRD4(1) і BRD4(2)), окремо. (S)-JQ1 (S8) застосовували як позитивний контроль.

35 [00278] Штами фага T7, що показують бромодомени, вирощують паралельно в 24-лункових блоках в хазяїні E coli, одержаному із штаму BL21. E. coli вирощують до логарифмічної фази, інфікують фагом T7 із замороженого запасного матеріалу (кратність інфікування = 0,4) та інкубують при струшуванні при 32 °C до лізису (90-150 хвилин). Лізати центрифугують (5000 x g) і фільтрують (0,2 мкм) для видалення клітинних фрагментів. Вкриті стрептавідином магнітні гранули обробляють біотинільованими низькомолекулярними або ацетильованими пептидними лігандами протягом 30 хвилин при кімнатній температурі для одержання афінних смол для аналізів бромодому. Гранули з лігандами блокують надлишком біотину і промивають блокувальним буфером (SeaBlock (Pierce), 1 % БСА, 0,05 % Твіну 20, 1 мМ ДТТ) для видалення незв'язаного ліганду і зменшення неспецифічного зв'язування фага.

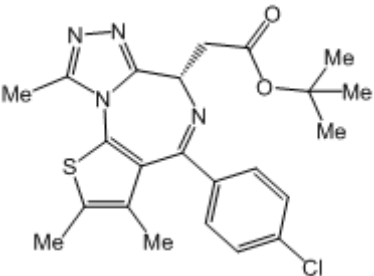
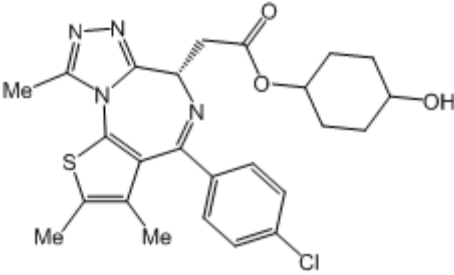
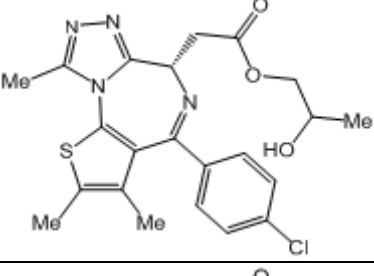
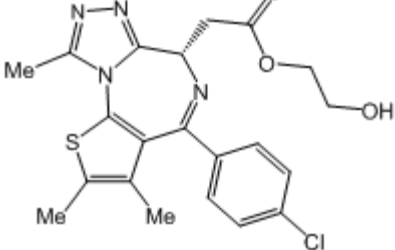
40 [00279] Реакційні суміші для зв'язування одержують шляхом поєднання бромодомених, вкритих лігандами гранул афінності, і досліджуваних сполук у 1x буфері зв'язування (17 % SeaBlock, 0,33 x ФСБ, 0,04 % Твіну 20, 0,02 % БСА, 0,04 % натрій азиду, 7,4 мМ ДТТ).
45 Досліджувані сполуки готують у вигляді 1000X запасних розчинів у 100 % ДМСО, і далі готують серійні розведення 1:10 в моноетиленгліколі (МЕГ) для одержання запасних розчинів із 100X концентрацією по відношенню до концентрації скринінгу (одержаний запасний розчин містить 10 % ДМСО/90 % МЕГ). Далі сполуки розбавляють безпосередньо в ході аналізів таким чином, що кінцева концентрація ДМСО і МЕГ становить 0,1 % і 0,9 %, відповідно. Всі реакції проводять
50 на 96-лункових полістиролових планшетах у кінцевому об'ємі 0,135 мл. Аналітичні планшети інкубують при кімнатній температурі із струшуванням протягом 1 години, і гранули афінності промивають промивальним буфером (1 x ФСБ, 0,05 % Твіну 20). Після цього гранули повторно суспендують в буфері для елюації (1 x ФСБ, 0,05 % Твіну 20, 2 мкМ небіотинільованого

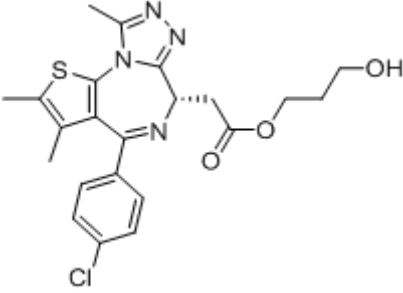
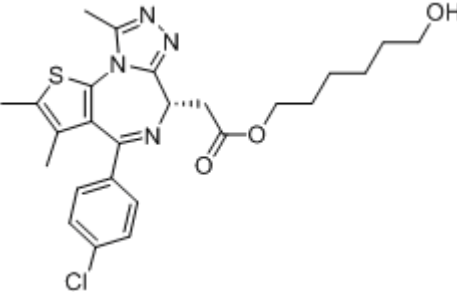
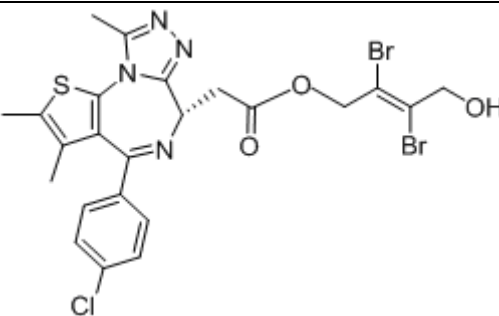
афінного ліганду) та інкубують при кімнатній температурі із струшуванням протягом 30 хвилин. Концентрацію бромодому в елюаті вимірюють за допомогою кПЦР.

5 [00280] Більшість значень K_d визначали із застосуванням верхньої концентрації сполуки, що дорівнює 10000 нМ. Якщо початкове значення K_d було визначене як $< 0,169$ нМ (найнижча із тестованих концентрацій), те вимірювання повторювали із послідовним розведенням, починаючи з нижчої верхньої концентрації. Значення K_d 40000 нМ вказує на те, що було визначене значення $K_d > 10000$ нМ.

10 [00281] Константи зв'язування (K_d) обчислюють за допомогою стандартної кривої "доза-реакція" із застосуванням рівняння Хілла. Кутовий коефіцієнт Хілла встановлювали на рівні -1. Криві апроксимували із застосуванням нелінійної апроксимації методом найменших квадратів, використовуючи алгоритм Левенберга-Марквардта. На Фіг. 1-3 наведені графіки кривих для всіх досліджуваних сполук. Кількість бромодому вимірювали методом кПЦР (вісь у) і наносили на графік проти відповідної концентрації сполуки в нМ за шкалою \log_{10} .

15 [00282] Результати аналізу зв'язування наведені у Табл. С нижче.
ТАБЛИЦЯ С

Назва сполуки	Структура	K_d (нМ)	
		BRD4(1)	BRD4(2)
(S)-JQ1		3,6	3,8
Сполука 1		1,3	1,5
Сполука 2		1,9	1,9
Сполука 3		1,1	1,2

Сполука 4		1,1	1,3
Сполука 5		0,43	0,4
Сполука 7		1,5	2,1

РЕЗУЛЬТАТИ

[00283] (S)-JQ1 і Сполуки 1, 2, 3, 4, 5 і 7 давали низькі значення K_d в скринінговому аналізі зв'язування BROMOscan для BRD4(1) і BRD4(2). Ці результати показують, що всі сполуки виявляють чудову активність зв'язування *in vitro* по відношенню до обох BRD4 (1) і BRD4 (2), із значеннями K_d , що є порівнянними або перевершують показники відомого інгібітору бромодому (S)-JQ1.

Приклад 5: Аналіз проникності Caco-2

[00284] Аналіз Caco-2 застосовували для оцінки кишкового транспорту і прогнозування швидкості всмоктування і біодоступності Сполук 1-7 при пероральному введенні. (S)-JQ1 (S8) застосовували як позитивний контроль. Ранітидин, варфарин застосовували як контрольні сполуки.

[00285] Готують середовище для культивування Caco-2, що містить МДСІ, 10 % СТЕ, 1 % L-глутаміну, 1 % PenStrep (стерильна фільтрація). Використовують 24-лунковий трансвел планшет CacoReady (виробництва ADMecell (Аламеда, Каліфорнія; www.admecell.com) або планшети із попередньо висіяними клітинами, підготовлені самостійно).

[00286] Базальний планшет для модифікації середовища одержують шляхом заповнення всіх лунок 24-лункового планшета 900 мкл середовища Caco-2 і вміщують до інкубатора до використання. 24-лунковий трансвел планшет CacoReady також вміщують до інкубатора з температурою 37 °C, 5 % CO₂, на 4 години. Після закінчення 4-годинної інкубації планшет CacoReady і базальний планшет витягують і переносять до боксу біологічного захисту. Верхівкову секцію планшета виймають і опускають на порожній базальний планшет. 200 мкл транспортного середовища з верхівкової секції планшета CacoReady витягують і замінюють 200 мкл свіжого середовища. Це повторюють ще двічі, всього 3 промивання, верхівкову секцію планшета CacoReady повертають на базальний планшет, і обидва планшети повертають до інкубатора.

[00287] За один або два дні до аналізу, готують свіжий базальний планшет шляхом додавання 900 мкл клітинних середовищ у всі лунки, і вміщують базальний планшет до інкубатора. Планшет CacoReady переносять з інкубатора до боксу, 200 мкл середовища з

верхівкової лунки видаляють і замінюють 200 мкл свіжого середовища. Базальний планшет і планшет CacoReady повертають до інкубатора.

[00288] В день аналізу готують ~5 мл розчинів, що містять розведений в 1000 разів розчин сполуки в транспортному буфері (200 мкл/вставку/лунку (верхівкове нанесення); 780 мкл/вставку/лунку (базальне нанесення)). 750 мкл транспортного буфера вміщують в лунки А-В, 780 мкл розбавленого розчину сполуки додають в лунки В-А базального планшета, і планшет поміщають до інкубатора.

[00289] Планшет CacoReady вміщують до боксу, верхівкову частину планшета виймають і опускають на порожній базальний планшет. 200 мкл середовища Caco-2 видаляють з верхівкових лунок і замінюють 200 мкл свіжого транспортного середовища. Цю операцію повторюють ще двічі (всього 3 промивання). 200 мкл середовища видаляють із верхівкових лунок і замінюють 200 мкл розбавленої сполуки (для лунок А-В) або 200 мкл свіжого транспортного буфера (для лунок В-А).

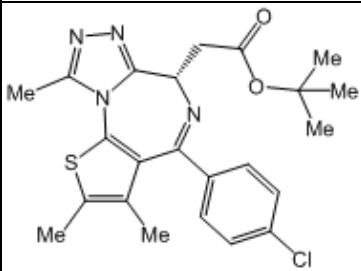
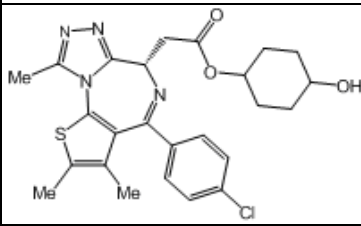
[00290] Базальний планшет витягують з інкубатора, і верхівкову частину планшета переносять на базальний планшет. Три екземпляри по 10 мкл зразків із верхівкових і базальних секцій відбирають для T_0 , планшет аналізу закривають і повертають до інкубатора. Зразки T_0 розбавляють 40 мкл транспортного буфера, гасять 100 мкл холодного розчину для гасіння і витримують охолодженими.

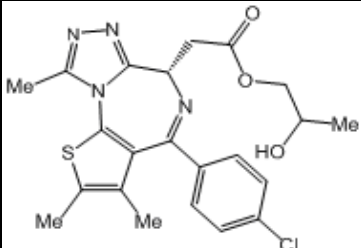
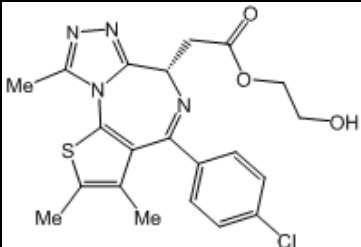
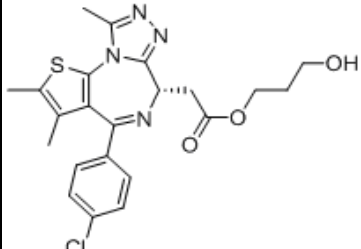
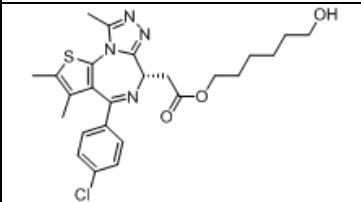
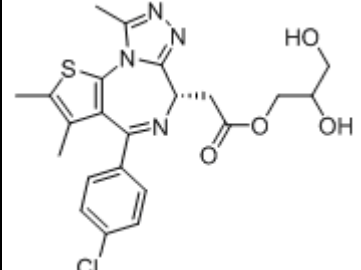
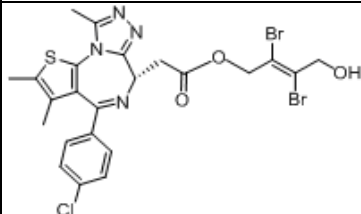
[00291] Через 2 години ще три екземпляри зразків по 10 мкл відбирають з усіх верхівкових відділень і базальних відділень В-А, і три екземпляри зразків по 50 мкл відбирають з базальних відсіків А-В. Зразки по 10 мкл розбавляють 40 мкл транспортного буфера, і далі 100 мкл розчину для гасіння додають у всі зразки по 10 мкл і 50 мкл. По 50 мкл всіх зразків T_0 і $T_{2\text{год}}$ переносять на планшети для зразків і розбавляють 100 мкл води MilliQ, щоб підготувати до біологічного аналізу.

[00292] Рівні аналізованих речовин (співвідношення площі піків) вимірюють на верхівковій (В) і базолатеральній (А) сторонах в T_0 і $T_{2\text{год}}$. Обчислюють тік А-В і В-А (середнє значення $n=3$ вимірювань). Ефективну проникність (Пеф, см/сек) обчислюють як $dQ \text{ (тік)} / (dt \times \text{площа} \times \text{концентрація})$. Коефіцієнт витоку дорівнює (В-до-А)/(А-до-В) [тобто, Пеф (В-А)/Пеф (В-А)]. Співвідношення > 2 вказує на витік. Коефіцієнт витоку P_{gr} підтверджують шляхом тестування +/- pgr інгібітору (тобто, дозовані розчини, приготовані із застосуванням і без застосування верапамілу з кінцевою концентрацією 25 мкМ). Проникність вважається нижчою, якщо вона становить $< 1 \times 10^{-6}$ см/с, і вищою, якщо вона становить $> 1 \times 10^{-6}$ см/с. Коефіцієнт витоку > 2 вказує на те, що сполуки володіє потенціалом субстрату для P_{gr} або іншого активного транспортера.

[00293] Результати аналізу Caco-2 наведені в Табл. D нижче.

ТАБЛИЦЯ D

Назва сполуки	Структура	Концентрація в аналізі (мкМ)	Середнє значення Пеф, А-В (10^{-6} см/с)	Середній % виходу	Рейтинг проникності А-В
(S)-JQ1		10	35,4	84,6	Більш висока
Сполука 1		10	30,7	98,5	Більш висока

Сполука 2		10	30,6	95,3	Більш висока
Сполука 3		10	29,8	88,7	Більш висока
Сполука 4		10	35,6	99,4	Більш висока
Сполука 5		10	39,9	88,7	Більш висока
Сполука 6		10	4,74	90,8	Більш висока
Сполука 7		10	31,3	76,9	Більш висока
Ранітидин		10	0,170	97,8	Нижча, ніж очікувалося
Варфарин		10	38,8	99,9	Вища, ніж очікувалося

РЕЗУЛЬТАТИ

[00294] Результати в Табл. D показують, що Сполуки 1-7 володіють чудовою клітинною проникністю *in vitro*, що дозволяє з високим ступенем вірогідності спрогнозувати біодоступність при пероральному введенні.

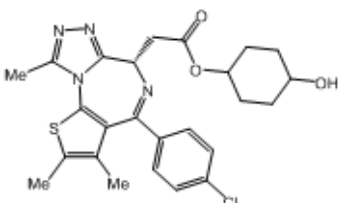
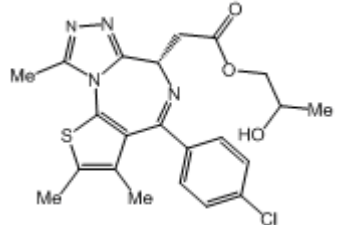
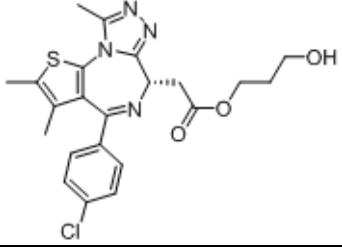
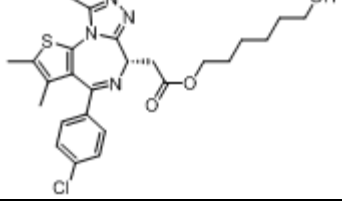
Приклад 6: Біодоступність Сполук 1-2 і 4-5 при пероральному введенні самцям щурів Спрег-Доулі

[00295] Щоб встановити, чи володіють Сполуки 1-2 і 4-5 належною біодоступністю при пероральному введенні, фармакокінетичні властивості Сполук 1-2 і 4-5 оцінювали при внутрішньовенному (в/в) і пероральному (п/о) введенні сполук самцям щурів Спрег-Доулі.

5 [00296] Були придбані самці щурів Спрег-Доулі (~250-325 г) з установленою постійною канюлею яремної вени (КЯВ), яким дозволяли акліматизуватися у дослідницькому центрі протягом щонайменше 2 днів. Всі тварини голодували протягом ночі перед введенням. Препарати для перорального введення готують шляхом вміщення відповідної наважки сполуки у флакон для приготування, після чого додають відповідний об'єм ДМСО (10 %), Solutol HS-15 (10 %) і фізіологічного розчину (80 %) (кількості і концентрації сполуки для всіх композицій див. у
10 Табл. G). негайно після вміщення досліджуваної сполуки у флакон додають ДМСО, флакон струшують протягом 1-2 хвилин і обробляють ультразвуком протягом 3 хвилин. Відповідний об'єм Solutol HS-15 додають у флакон, флакон струшують протягом 1-2 хвилин і обробляють ультразвуком протягом 2 хвилин. Додають розчин натрію хлориду, рН доводять до 6,8-7,4, і флакон струшують протягом 2 хвилин.

15 [00297] Препарати для в/в введення готують шляхом вміщення аліквоти 0,8 мл препарату для перорального введення до іншого флакону і додавання 1,2 мл носія для в/в введення (10 % ЕтОН, 10 % Кремофору, 80 % стерильної води). Далі флакон струшують протягом 2 хвилин. Значення рН препарату повинно становити 6,8-7,4, при необхідності слід здійснити корекцію.

20 ТАБЛИЦЯ Е

Назва сполуки	Структура	Спосіб введення	Доза (мг/кг)	Об'єм дози (мл/кг)	Концентрація (мг/мл)
Сполука 1		в/в	1	5	0,2
		п/о	5	10	0,5
Сполука 2		в/в	1	5	0,2
		п/о	5	10	0,5
Сполука 4		в/в	1	5	0,2
		п/о	5	10	0,5
Сполука 5		в/в	1	5	0,2
		п/о	5	10	0,5

[00298] Пероральне введення здійснювали із застосуванням голки зонда з круглим наконечником. За станом всіх тварин спостерігали у момент введення і у всіх запланованих

точках збору даних. Аномалій в ході дослідження не спостерігалось. Серійні зразки одержують з хвостового надрізу або лицьової вени. Зразки крові збирають у пробірки з Na₂EDTA і NaF та зберігають на льоду з водою до одержання плазми центрифугуванням (3500 об/хв протягом 10 хвилин при 5 °C) в межах 30 хвилин після відбору. Зразки плазми переносять у стандартні кювети і зберігають при -80 °C до передачі в аналітичну лабораторію для аналізу. Клітинну фракцію відкидають. Дозу композиції і зразки плазми аналізують щодо початкового лікарського засобу і метаболіту на Agilux Laboratories методом РХ/МС/МС із застосуванням аналізу RGA I.

Результати наведені нижче.

Сполука 1 в/в (доза 1 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	Екстрапольовано (%)
5	0,798	0,083	1430	1496	1502	0,41

Сполука 1 п/о (доза 5 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	F* (%)
6	н/в	1,00	319	2362	н/в	31,6

* AUC_{0-last} використовували для обчислення %F.

Сполука 2 в/в (доза 1 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	Екстрапольовано (%)
7	0,457	0,083	790	565	593	4,62

Сполука 2 п/о (доза 5 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	F (%)
8	1,78	1,00	820	2721	3030	102,2

Сполука 4 в/в (доза 1 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	Екстрапольовано (%)
1	0,807	0,083	1130	782	784	0,28

Сполука 4 п/о (доза 5 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	F (%)
2	1,83	0,500	480	815	918	23,4

Сполука 5 в/в (доза 1 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	Екстрапольовано (%)
3	0,301	0,083	1070	512	516	0,75

Сполука 5 п/о (доза 5 мг/кг)

Щур	T _{1/2} (год.)	T _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (год.*нг/мл)	AUC _{inf} (год.*нг/мл)	F (%)
4	н/в	0,500	12,2	12,1	н/в	н/в

Н/в: доступно недостатньо даних для обчислення параметру ФК.

t_{1/2} = термінальний період напіввиведення

AUC_{0-∞} = площа під кривою залежності концентрації аналізованої речовини від часу, обчислена з використання періоду від нуля до безкінечності

AUC_{0-last} = обчислена з використання періоду від нуля до останнього позитивного значення Y

C_{max} = пік максимальної концентрації

T_{max} = час пікової концентрації

РЕЗУЛЬТАТИ

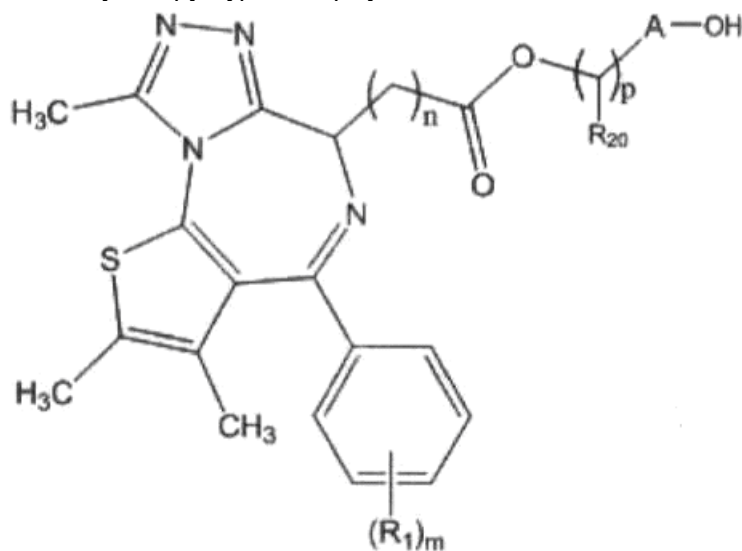
[00299] Результати показують, що системний контакт із Сполуками 1, 2, 4 і 5 виявляється після внутрішньовенного введення, і що Сполуки 1, 2 і 4 демонструють біодоступність після перорального введення з F > 23 %.

5 [00300] Вміст всіх патентів, опублікованих заявок і посилань, процитованих у даному документі, включений шляхом посилання в повному обсязі.

[00301] Хоча даний винахід був конкретно продемонстрований і описаний з посиланням на приклади варіантів його реалізації, фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що різні модифікації форми і деталей можуть бути здійснені без виходу за межі об'єму винаходу, який визначається доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука структурної Формули I



15

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

A вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу і 5-7-членного гетероциклоалкілу, що містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, які незалежно вибрані з N, O або S, причому фрагмент A необов'язково заміщений 1-4 групами R₂;

20 R₂₀, в кожному випадку незалежно, являє собою -H або (C₁-C₃)алкіл;

R₁, в кожному випадку незалежно, являє собою -F, -Cl, -Br або -I;

R₂, в кожному випадку незалежно, являє собою -OH або (C₁-C₆)алкіл;

кожне m і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

n дорівнює 1.

25

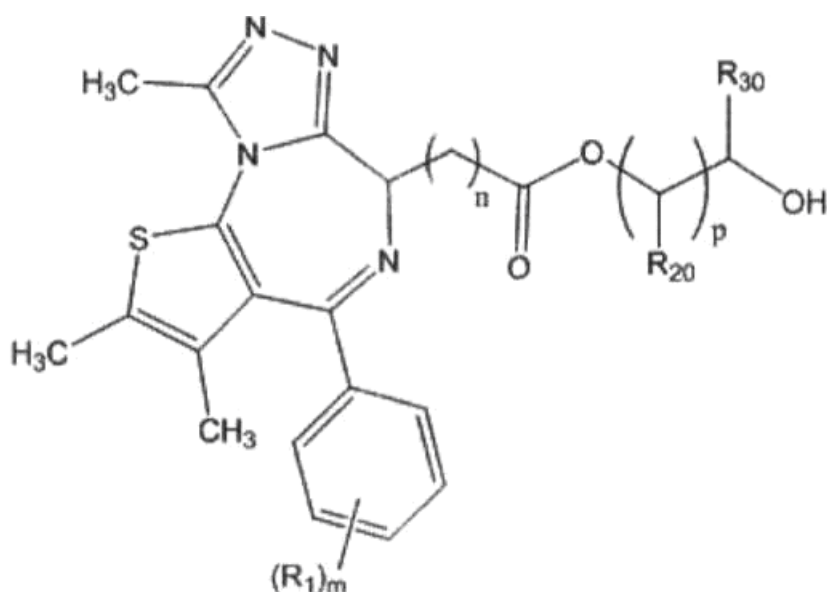
2. Сполука за п. 1, де A являє собою етил або циклогексил.

3. Сполука за п. 1, де R₂, у кожному випадку незалежно, являє собою -OH або метил.

4. Сполука за п. 1, де p дорівнює 0.

5. Сполука за п. 1, де m дорівнює 1.

6. Сполука за п. 1, представлена Структурною Формулою II:



, II

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R_1 , в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -Br або -I;

R_{20} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H або (C₁-C₃)алкіл;

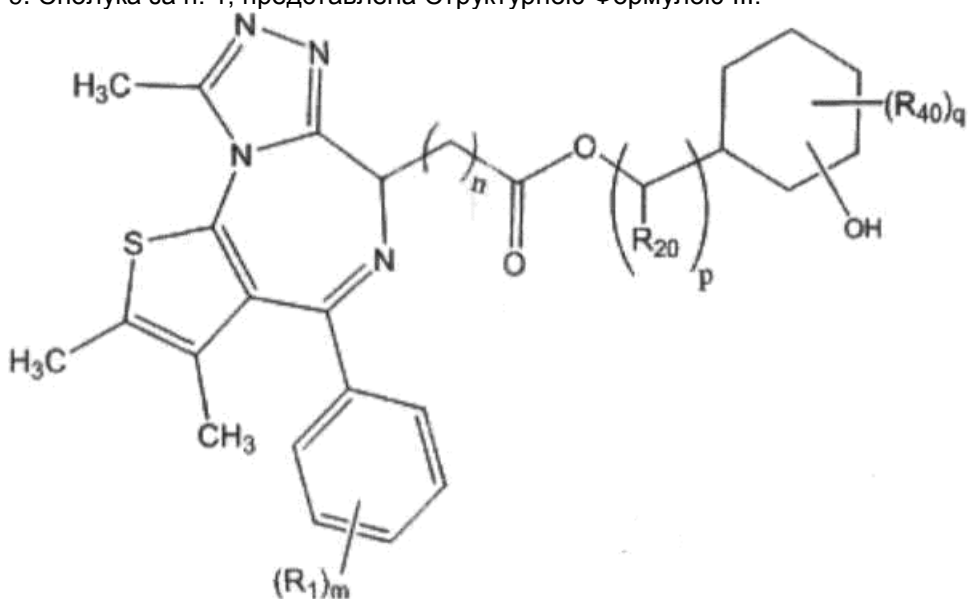
5 R_{30} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H або (C₁-C₃)алкіл;
n дорівнює 1; i

кожне m і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

7. Сполука за п. 6, де p дорівнює 1.

8. Сполука за п. 6, де m дорівнює 1.

10 9. Сполука за п. 1, представлена Структурною Формулою III:



, III

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R_1 , в кожному випадку незалежно, вибраний з групи, що складається з -F, -Cl, -Br або -I;

15 R_{20} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H або (C₁-C₃)алкіл;

R_{40} , в кожному випадку незалежно, являє собою -H або (C₁-C₃)алкіл;

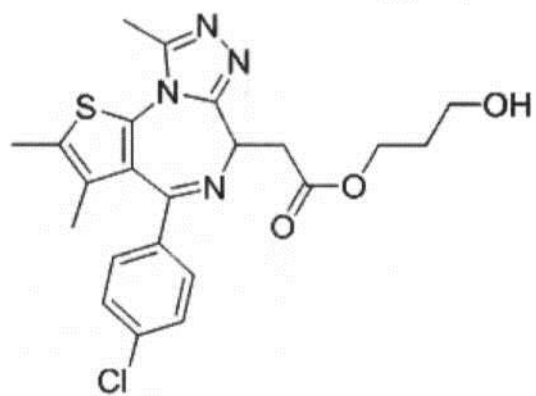
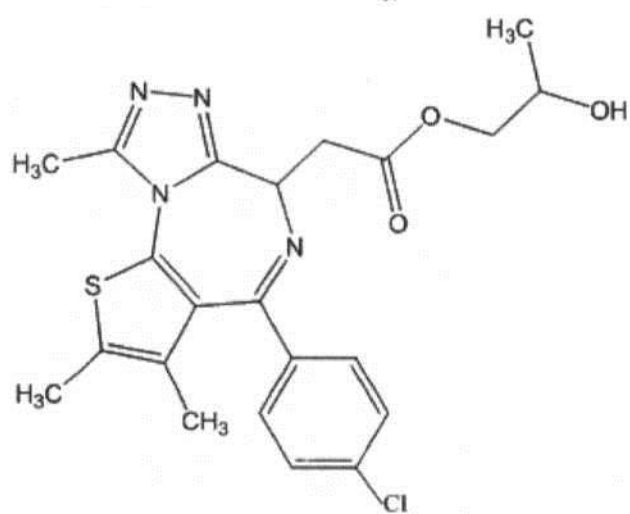
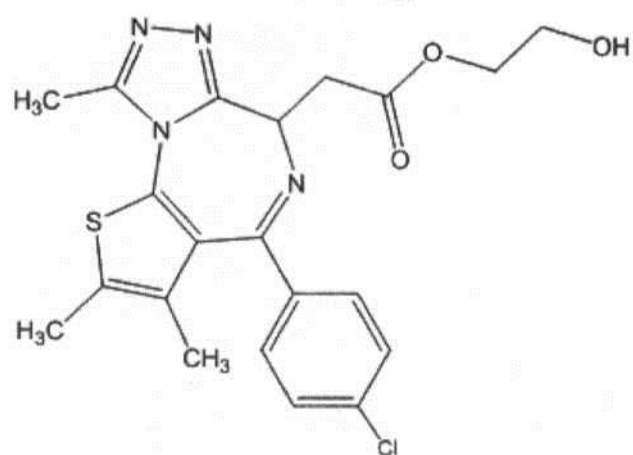
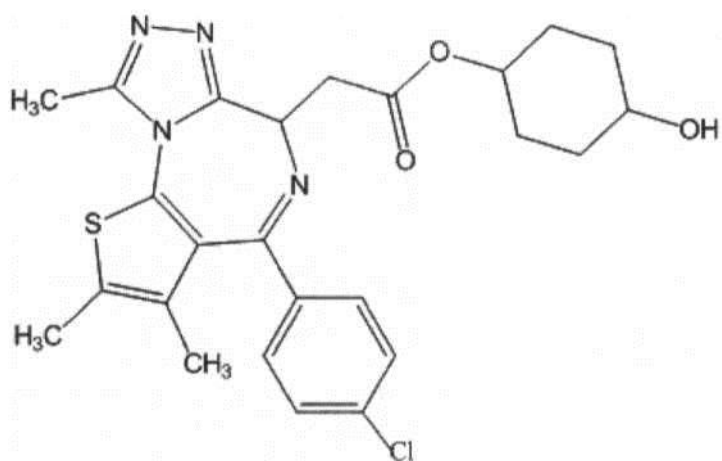
n дорівнює 1; i

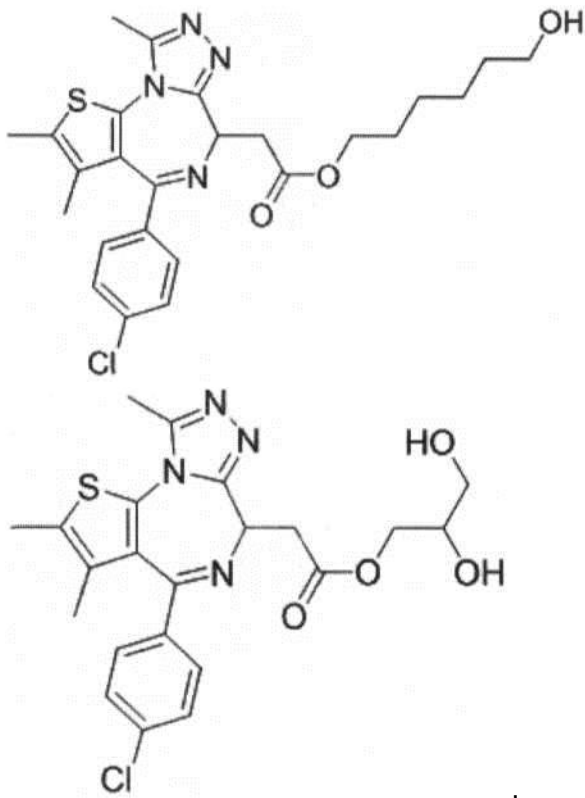
кожне q, m і p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

10. Сполука за п. 9, де p дорівнює 0.

20 11. Сполука за п. 9, де m дорівнює 1.

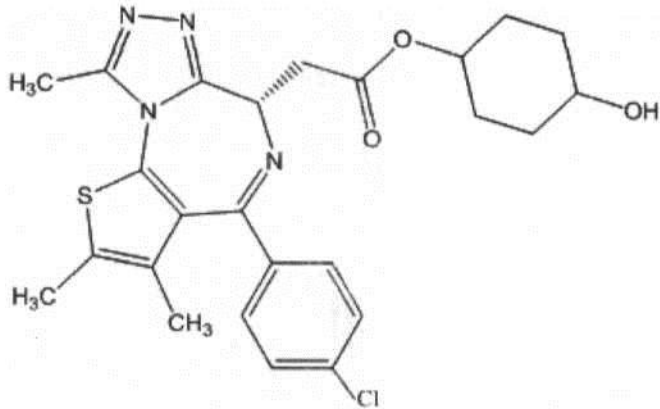
12. Сполука, представлена будь-якою із наступних формул:



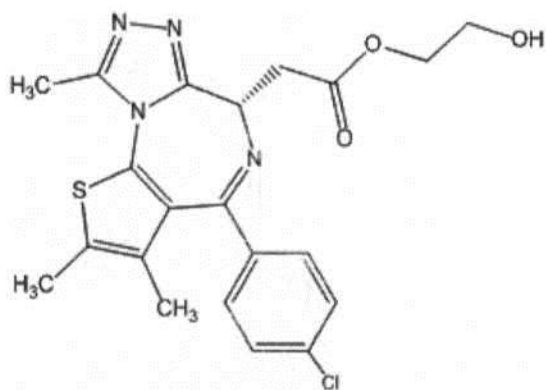


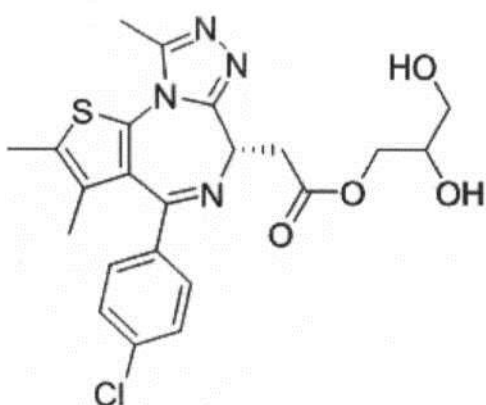
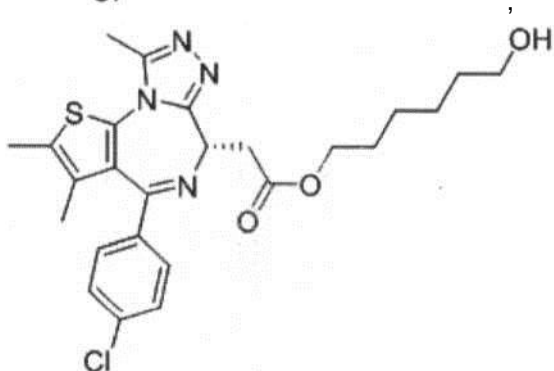
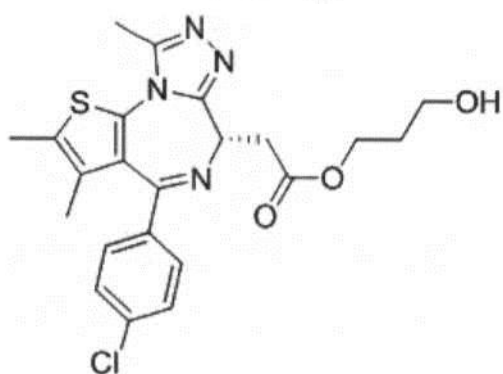
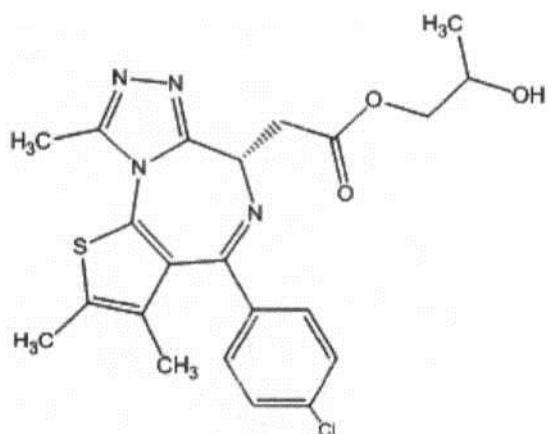
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука, представлена будь-якою із наступних формул:



5





5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій або розбавлювач і терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-13.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 для застосування при лікуванні розладу, що відповідає на модуляцію поліпептиду із сімейства БЕК, причому розлад, який відповідає на модуляцію

10 поліпептиду із сімейства БЕК, вибраний з: новоутворення, запального захворювання, метаболічного синдрому, ожиріння, жирової дистрофії печінки, діабету, атеросклерозу, оклюзії артеріального стента, серцевої недостатності, станів, що супроводжуються гіперінсулінемією,

кахексії, хвороби "трансплантанти проти хазяїна", інфекцій, пов'язаних з бромодоменими, малярії і трипаносомозу.

16. Сполука для застосування за п. 15, яка **відрізняється** тим, що новоутворення є новоутворенням кровотворної системи.

5 17. Сполука для застосування за п. 16, яка **відрізняється** тим, що новоутворення кровотворної системи вибране з лейкозу, лімфоми або мієломи.

18. Сполука для застосування за п. 17, яка **відрізняється** тим, що лейкоз, лімфома або мієлома вибрані з: гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХММЛ), лімфоми Беркитта, MLL-залежного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, еозинофільного лейкозу, волосатоклітинного лейкозу, лімфоми Ходжкіна, множинної мієломи, неходжкінської лімфоми.

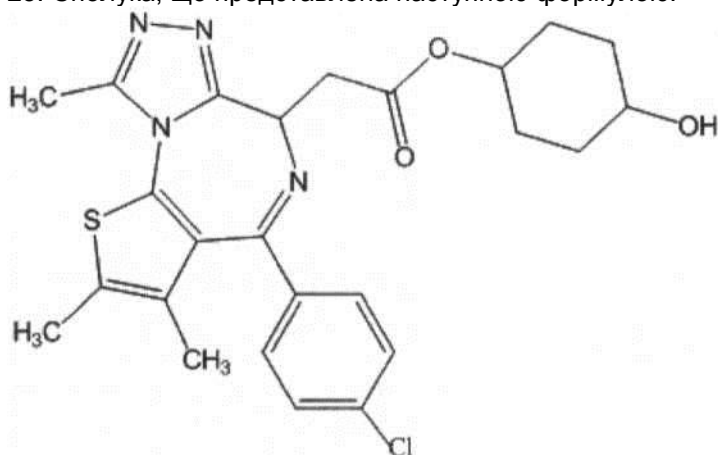
19. Сполука для застосування за п. 15, яка **відрізняється** тим, що новоутворення вибране з раку легень, раку молочної залози, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шийки матки, нейробластоми, мультиформної гліальної бластоми, медулобластоми, злоякісної пухлини оболонки периферичних нервів, меланоми, середньолінійної карциноми NUT, плоскоклітинної карциноми або будь-яких інших видів карциноми, пов'язаних із перегруповуванням NUT.

20. Сполука для застосування за п. 19, яка **відрізняється** тим, що новоутворення є середньолінійною карциномою NUT.

21. Сполука для застосування за п. 15, яка **відрізняється** тим, що стан, який супроводжується гіперінсулінемією, вибраний з: інсуліноми, вродженого гіперінсулінізму, синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ) і синдрому Беквіта-Відеманна, а також стану пацієнтів після шунтування шлунка.

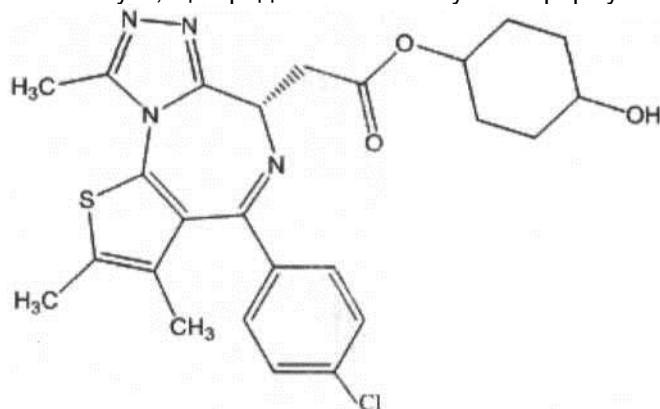
25 22. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-13 для зниження чоловічої фертильності.

23. Сполука, що представлена наступною формулою:



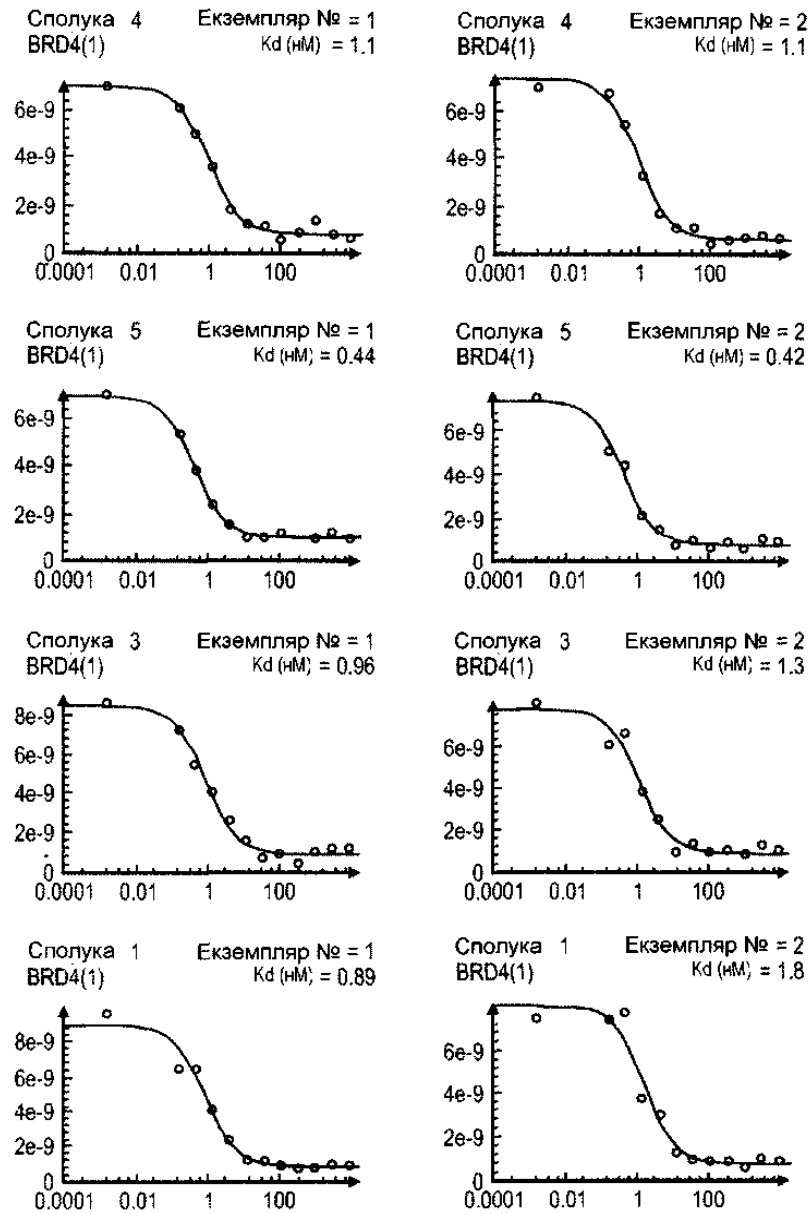
або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука, що представлена наступною формулою:

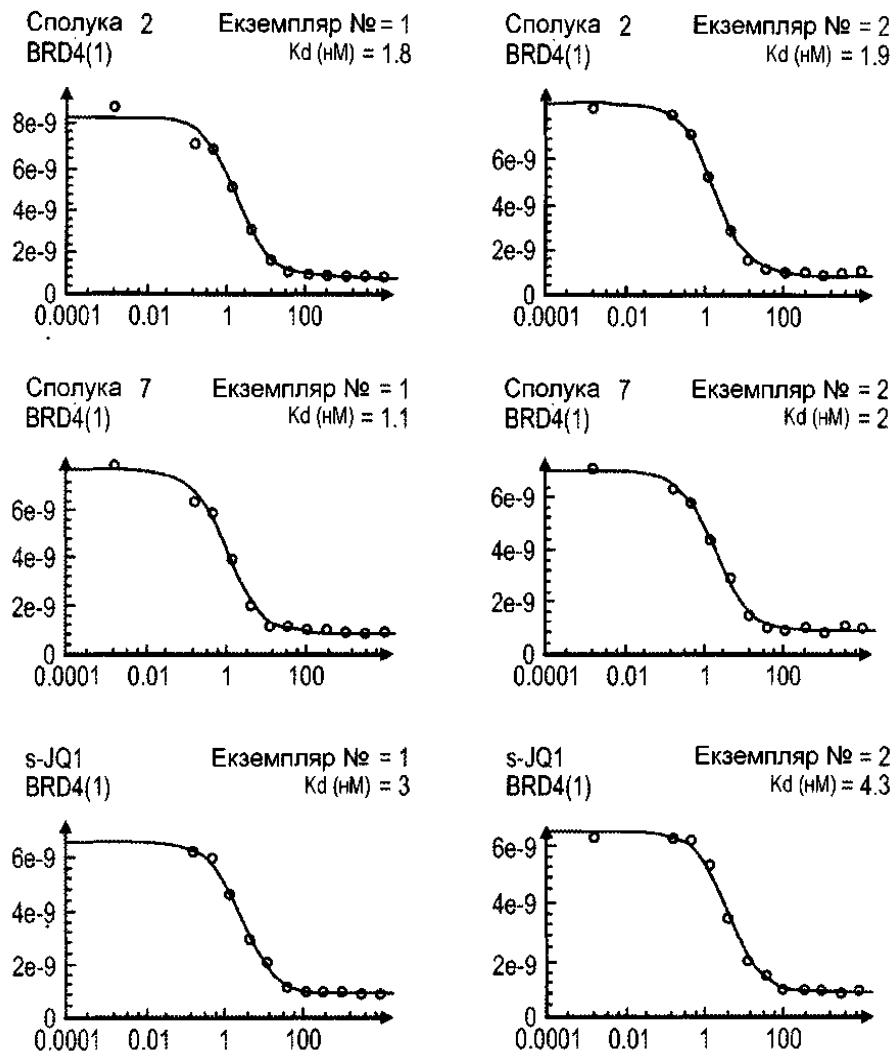


30

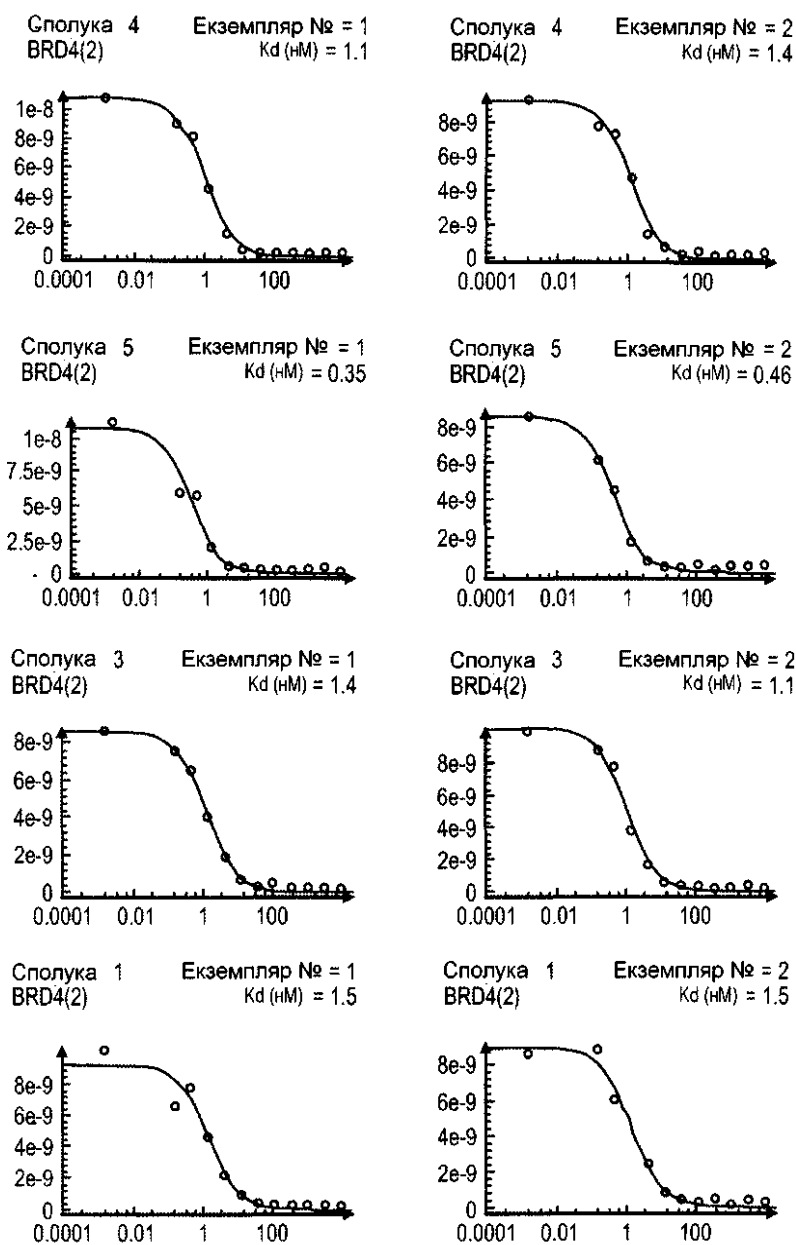
або її фармацевтично прийнятна сіль.



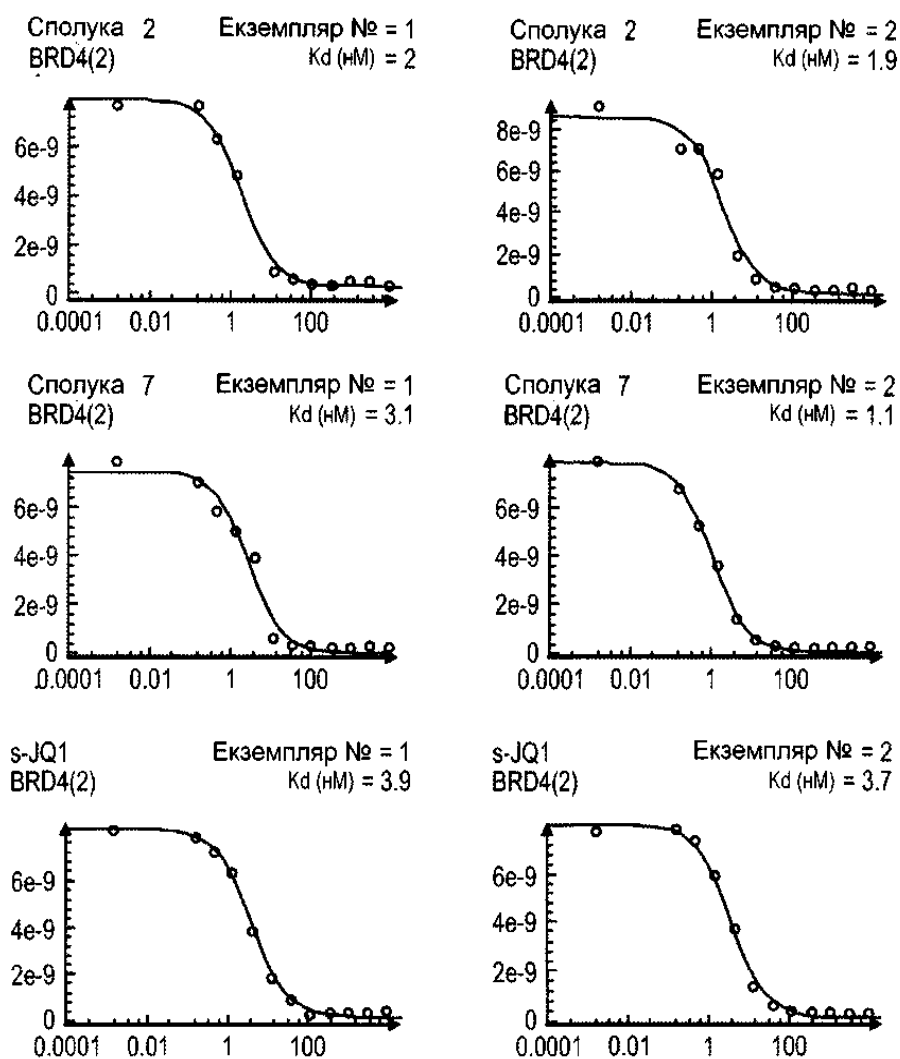
ФІГ. 1



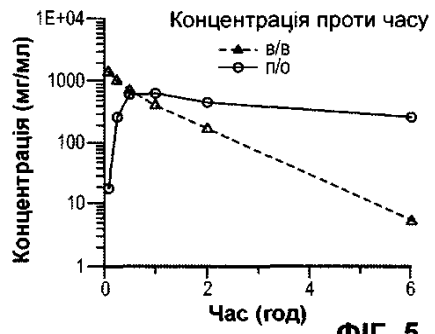
ФІГ. 2



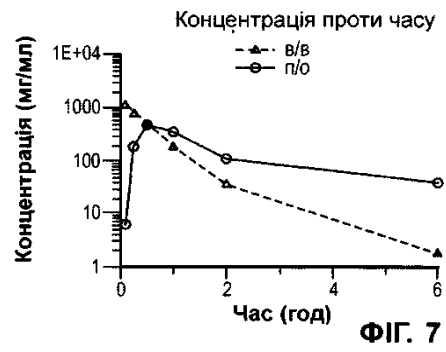
ФІГ. 3



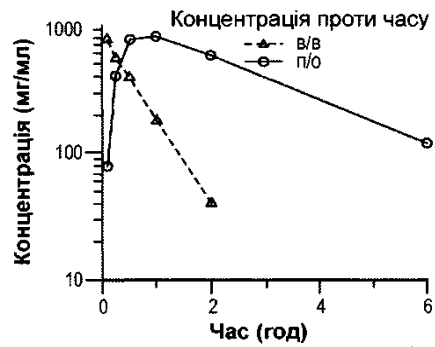
ФІГ. 4



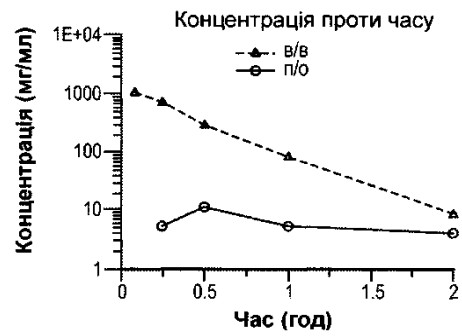
ФІГ. 5



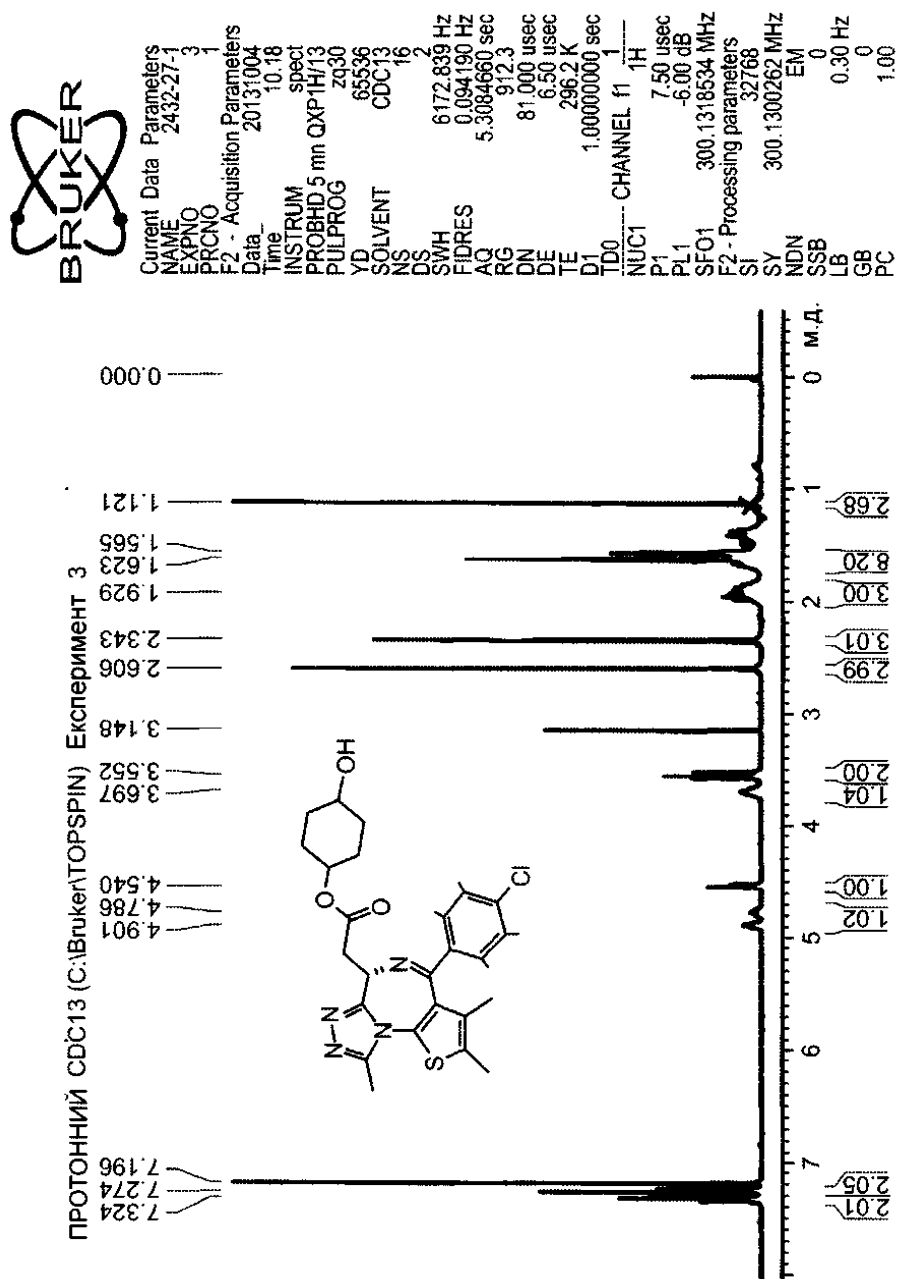
ФІГ. 7



ФІГ. 6

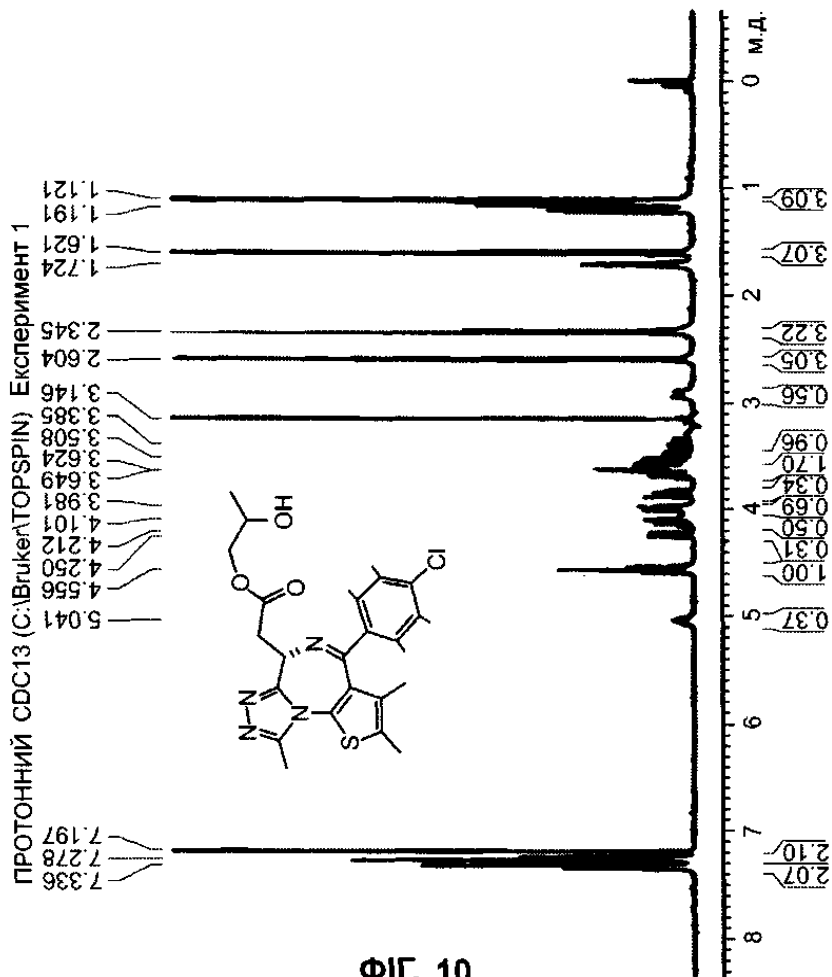


ФІГ. 8

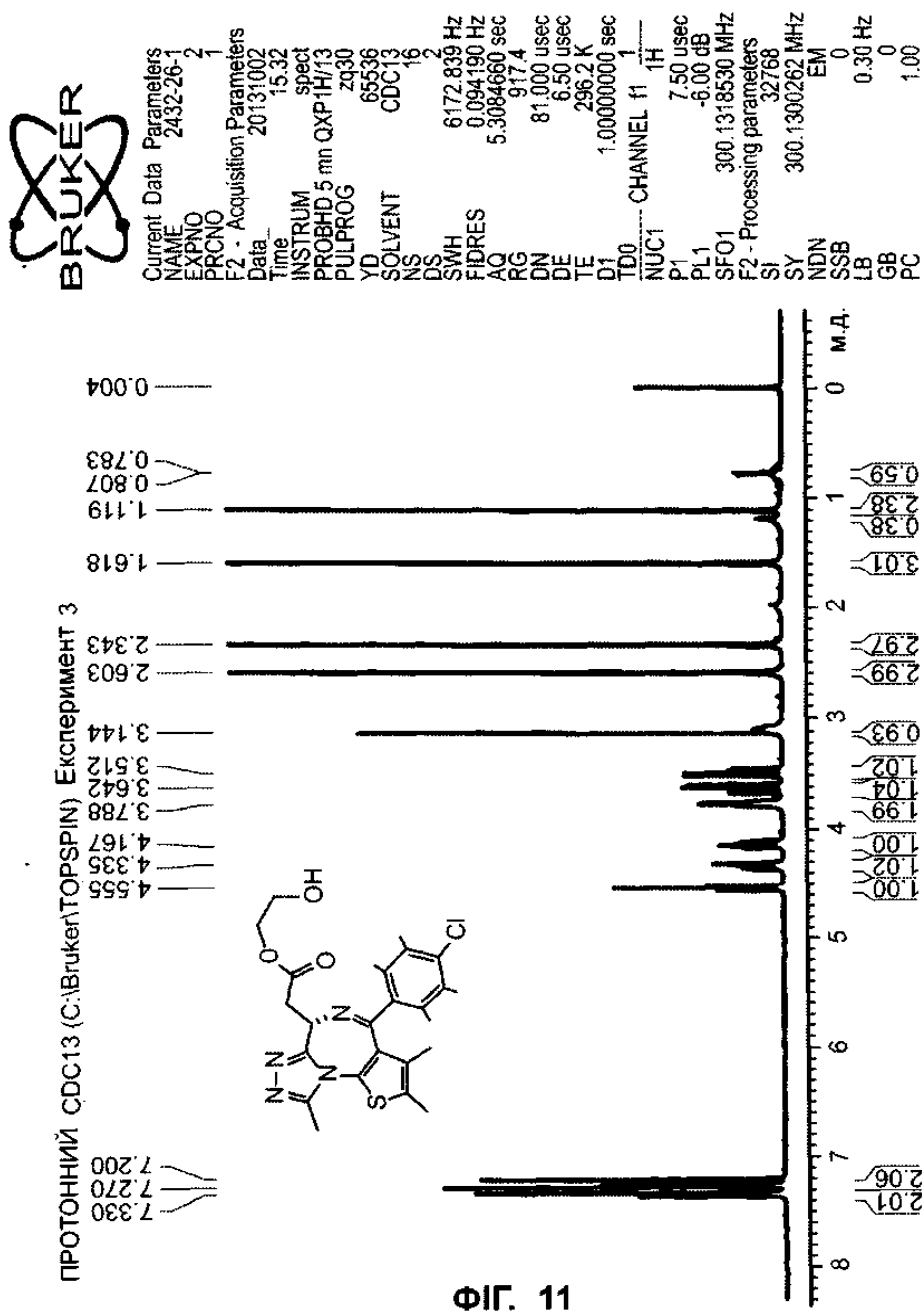


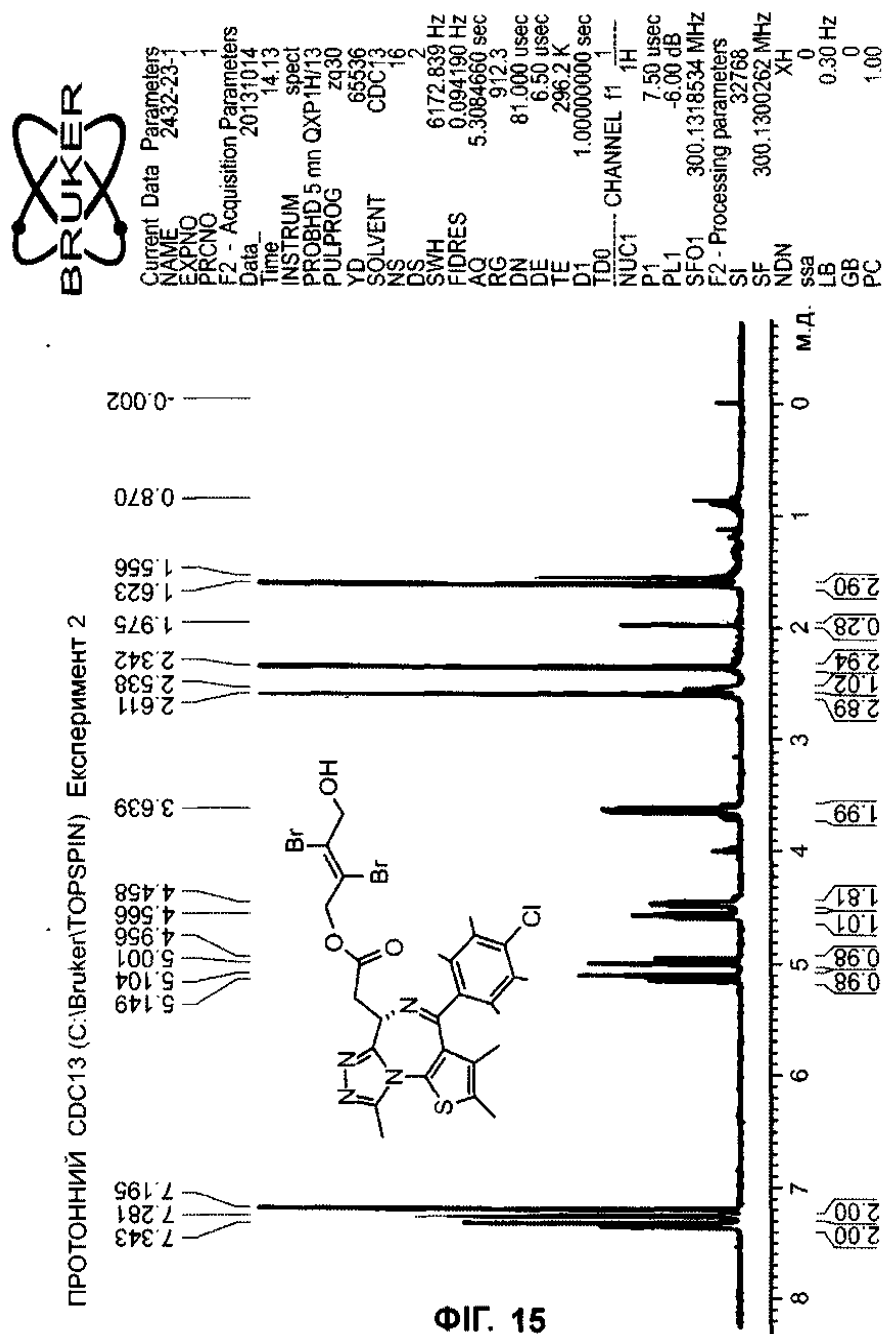


Current Data Parameters
 NAME 2432-25-1
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Data_ 20131014
 Time 14.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP1H/13
 PULPROG zg30
 YD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 6172.839 Hz
 FIDRES 0.094190 Hz
 AQ 5.3084660 sec
 RG 512
 DN 81.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 CHANNEL f1 1H
 NUC1 1H
 P1 7.50 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1318530 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SY 300.1300259 MHz
 NDN EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 10





Комп'ютерна верстка О. Рябо

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

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