

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0135464

(43) 공개일자 2019년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 495/04 (2013.01)*A61K 31/498* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7018280

(22) 출원일자(국제) 2017년12월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년06월25일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2017/000258

(87) 국제공개번호 WO 2018/098561

국제공개일자 2018년06월07일

(30) 우선권주장

62/428,756 2016년12월01일 미국(US)

(71) 출원인

압토스 바이오사이언시스 인코포레이티드

캐나다 엠2제이 4알3 온타리오 토론토 스위트
1105 컨슈머스 로드 251

(72) 발명자

어파드하야야, 람 산카

인도, 500033, 저널리스트 콜로니, 니어 신디케이
트 뱅크, 플롯 넘버 105에이, #8-2-293/82/제이/
에이/105

케시리, 라가바

인도, 560061, 방갈로레, 수브라마냐 푸라
포스트, 카리스마 힐즈, 스리 나라야, 에이치. 넘
버 227

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최덕규

전체 청구항 수 : 총 109 항

(54) 발명의 명칭 BRD4 및 JAK2 이중 억제제로서의 융합된 피리미딘 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 융합된 피리미딘 화합물, 특히 피롤로피리미딘 화합물 및 이의 유도체, 이의 약학적 조성물, 그리고 BRD4 및 JAK2를 억제하는 방법 뿐만 아니라 이러한 화합물을 사용하여 암 및 백혈병과 같은 다양한 질환 및 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 브로모도메인 결합 및 JAK 활성이 포함된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마단, 사친

인도, 1341 13, 하라나, 판치쿠라, 섹터-9, 하우스
넘버 758

라자이아, 산토스 쿠말 코투리

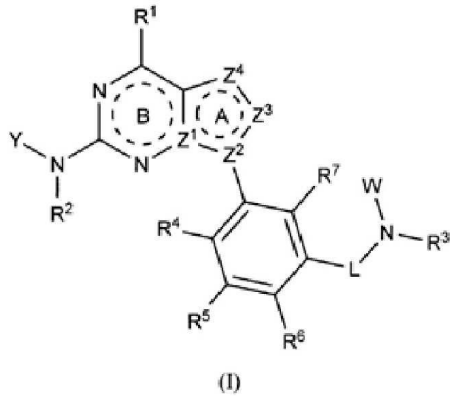
인도, 500026, 세쿤드라배드, 웨스트 마레드팔리,
사이람 콜로니, #6-8/비

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



상기식에서,

R^1 은 수소(H), 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알킬하이드록실, 알콕시, 할로알콕시 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소(H) 또는 알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬; 또는 선택적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화, 불포화, 또는 부분적으로 포화된 5- 또는 6-원소 고리이고;

고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;

Z^1 은 C 또는 N이고;

Z^2 은 C, CR^8 , 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C, CR^8 , N, 또는 S이고;

Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 중 적어도 하나는 N 또는 S이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 중 최대한 두 개는 N이고;

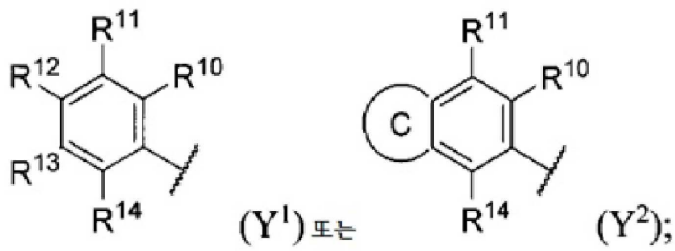
R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이고;

L은 하나의 결합(bond) 또는 $-CH_2-$ 이고;

W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이고;

R^9 은 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, 상기 사이클로알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로젠 또는 알킬로 선택적으로 치환된 것이며;

Y는 하기 구조식 Y^1 또는 Y^2 이고;



Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 또는 알콕시이고;

Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로 시클릴, $-(CH_2)_n-(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이고; 또는

Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실, 또는 알킬이고;

Y^2 에서, 고리 C는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 포함하는, 단일 고리, 이중고리, 또는 삼중 고리의 5- 내지 12-원소 헤테로고리이고, 고리 C는 R^{15} 로 선택적으로 치환된 것이고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이고;

R^c 는 H, 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이고;

R^d 는 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이고;

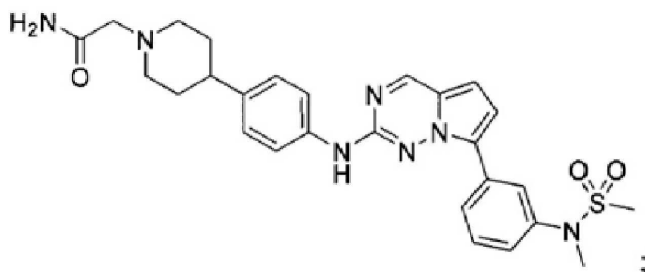
R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 치환된 것이고;

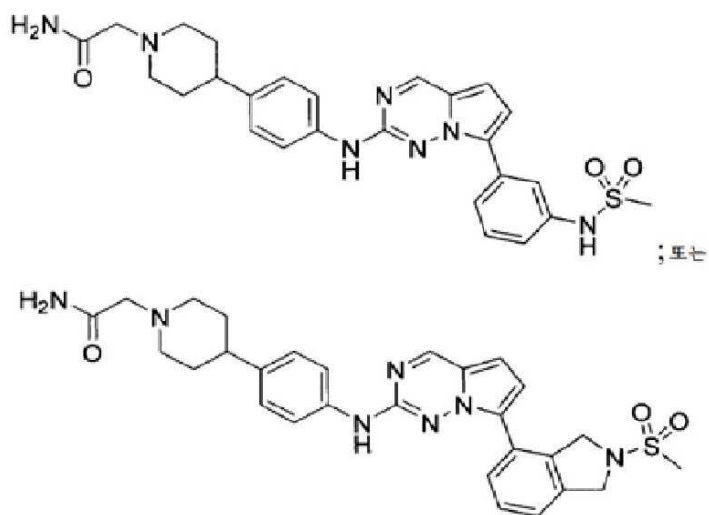
R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)OR^a$, $-NR^aC(O)$ -알킬, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, 또는 $-S(O)_n$ -알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이고; 그리고

m은 0, 1 또는 2이며;

상기 화학식 I의 화합물은 하기 구조식의 화합물이 아닌 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:





청구항 2

제1항에 있어서, Z^2 가 N이고, Z^1 , Z^3 및 Z^4 가 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸인 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z^1 이 N이고, Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸인 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 4

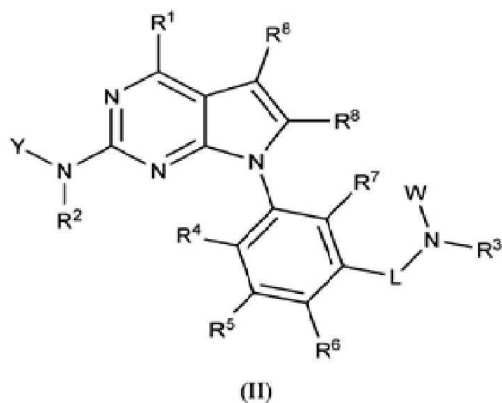
제1항에 있어서, Z^1 및 Z^3 이 N이고, Z^2 및 Z^4 가 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸인 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Z^1 및 Z^4 가 N이고, Z^3 및 Z^2 가 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸인 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 II인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, W가 $-S(O)_2R^9$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 8

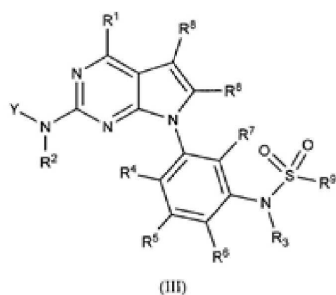
제7항에 있어서, R^9 가 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이고, 이들 각각은 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, L이 하나의 결합(bond)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 III인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H 또는 할로젠인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^3 이 함께 포화, 불포화, 또는 부분적으로 포화된 5- 또는 6-원소 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원소 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{14} 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 및 R^{13} 중 최소한 하나는 할로젠인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^1 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

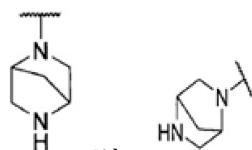
청구항 20

제19항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이고, 이들 각각은 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 이중고리(bicycle)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 22



제19항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 또는 이고, 이들 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 23

제18항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 24

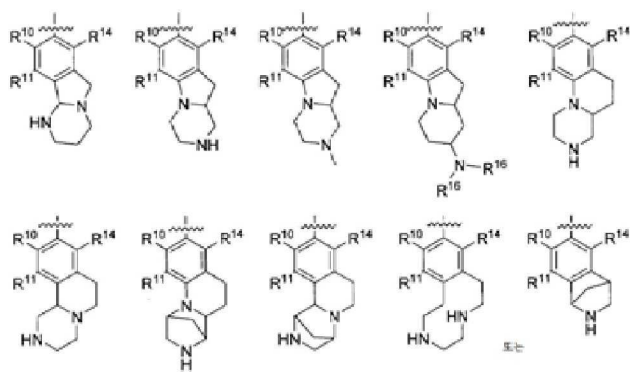
제23항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^2 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, Y^2 가 하기 구조식의 화합물로부터 선택되고, 하기 화합물의 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되고, R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:

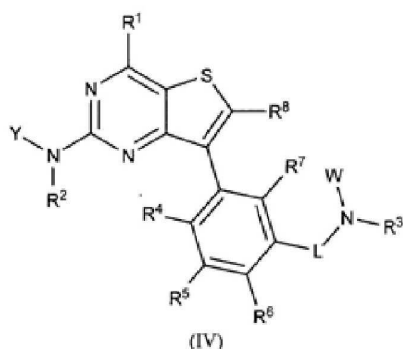


청구항 27

제10항에 있어서, R^9 가 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 IV인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 29

제28항에 있어서, W가 $-S(O)_2R^9$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 30

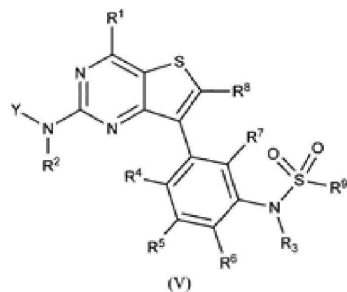
제29항에 있어서, R^9 가 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이고, 이들 각각은 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, L이 하나의 결합(bond)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 V인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 35

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{14} 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 및 R^{13} 중 최소한 하나는 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 38

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^1 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

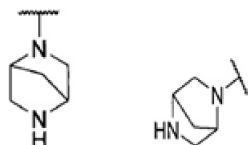
청구항 40

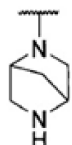
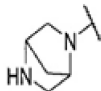
제39항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이고, 이들 각각은 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 이중고리(bicycle)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 42



제41항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이  또는  이고, 이들 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 43

제38항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-(CH_2)_n-(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 44

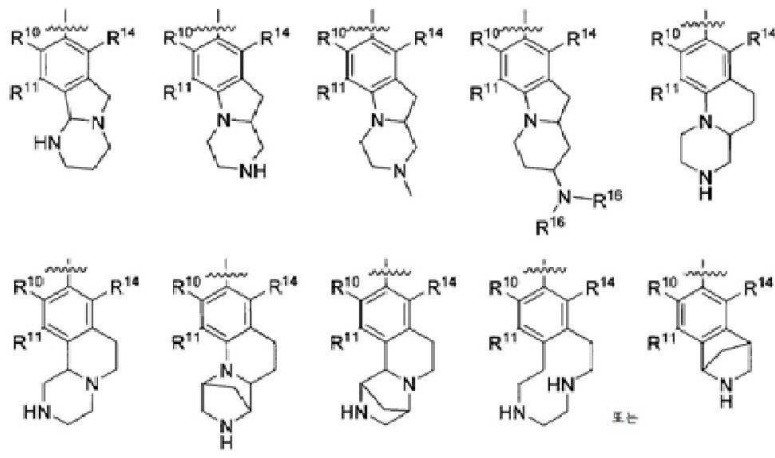
제43항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 45

제28항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^2 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, Y^2 가 하기 구조식의 화합물로부터 선택되고, 하기 화합물의 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되고, R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 47

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, $10\mu M$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 BRD4-억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, $0.1\mu M$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 JAK2 티로신 키나아제 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 49

제47항에 있어서, $0.01\mu M$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 JAK2 티로신 키나아제 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하고, 추가로 하나의 부가적인 치료학적 활성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염의 치료학적 효과량을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 브로모도메인(bromodomain)-함유 단백질의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 브로모도메인(bromodomain)-함유 단백질이 BRD4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 상기 대상이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 암이 방광암, 뇌암, 유방암, 결장 직장암, 백혈병, 자궁 경부암, 위암, 비뇨생식기 암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 백혈병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염의 치료학적 효과량을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 JAK2 티로신 키나제의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 대상이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

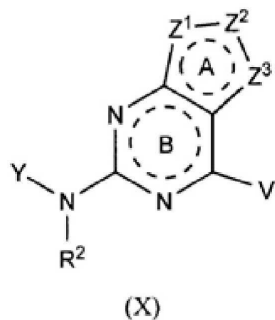
제59항에 있어서, 상기 암이 방광암, 뇌암, 유방암, 결장 직장암, 백혈병, 자궁 경부암, 위암, 비뇨생식기 암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 백혈병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

화학식 X의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:

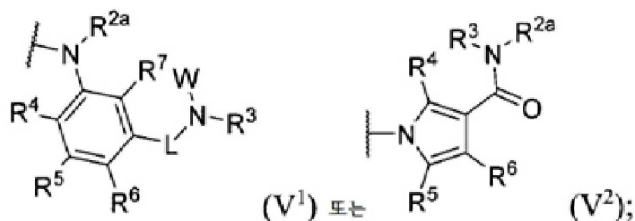


상기식에서,

Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S, N 또는 CR^8 이고, 단 Z^1 , Z^2 또는 Z^3 중 최소한 하나는 N 또는 S이고, Z^1 , Z^2 또는 Z^3 중 최대한 2 개는 N 또는 S이고;

고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;

V는 하기식 V^1 또는 V^2 이고,



L은 하나의 결합(bond) 또는 $-CH_2-$ 이고;

W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$ 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이고;

R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고;

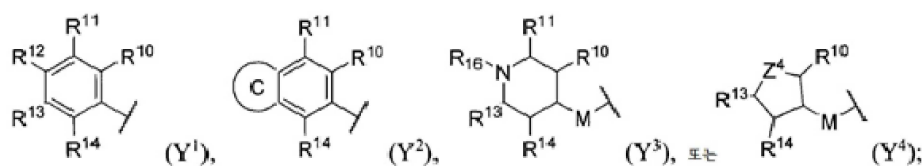
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬; 또는 선택적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화, 불포화, 또는 부분적으로 포화된 5- 또는 6-원소 고리이고;

R^8 은 H, 할로젠 또는 알킬이고;

R^9 는 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이고, 상기 사이클로알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로젠 또는 알킬로 선택적으로 치환되고;

Y는 하기 구조식 Y1 내지 Y4에서 선택되고,



Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로 시클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이고; 또는

Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

Y^2 에서 고리 C는, 고리 C가 R^{15} 로 선택적으로 치환된 경우, N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는, 단일 고리, 이중고리 또는 삼중고리인 5- 내지 12-원소 헤테로고리이고;

Y^3 에서, R^{10} , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

Y^3 에서, R^{16} 은 H 또는 알킬이고;

Y^4 에서, R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

Y^4 에서, Z^4 는 NR^a 또는 O이고;

Y^3 및 Y^4 에서, M은 하나의 결합(bond) 또는 $-CH_2-$ 이고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이고;

R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

상기에서, R^u , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 에서의 헤테로사이클릴이 각각 독립적으로 R^{15} 로 선택적으로 치환되고;

R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)-알킬$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aC(O)-알킬$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, 또는 $-S(O)_n-알킬$ 이고;

n은 0, 1 또는 2이고; 그리고

m은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 63

제62항에 있어서, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S 또는 CR^8 이고, Z^1 , Z^2 또는 Z^3 의 하나는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 64

제63항에 있어서, Z^1 이 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 65

제63항에 있어서, Z^3 이 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 66

제63항에 있어서, V 가 V^2 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 67

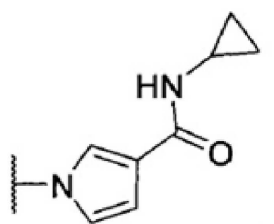
제66항에 있어서, R^{2a} 가 H이고 R^3 이 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, R^{2a} 가 H이고 R^3 이 C_3 - C_6 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 69

제63항에 있어서, V 가 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 70

제63항에 있어서, V 가 V^1 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 71

제70항에 있어서, W 가 $-S(O)_2R^9$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 72

제71항에 있어서, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, L 이 하나의 결합(bond)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 74

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 75

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H 또는 할로젠인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 76

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^3 은 함께 포화, 불포화, 또는 부분적으로 포화된 5- 또는 6-원소 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원소 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 78

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^1 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 79

제78항에 있어서, R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 하나가 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

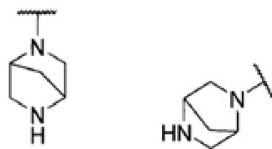
청구항 80

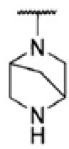
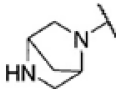
제79항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이고, 이들 각각은 선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 이중고리(bicycle)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 82



제79항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이  또는  이고, 이들 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 83

제78항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-(CH_2)_n-(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 84

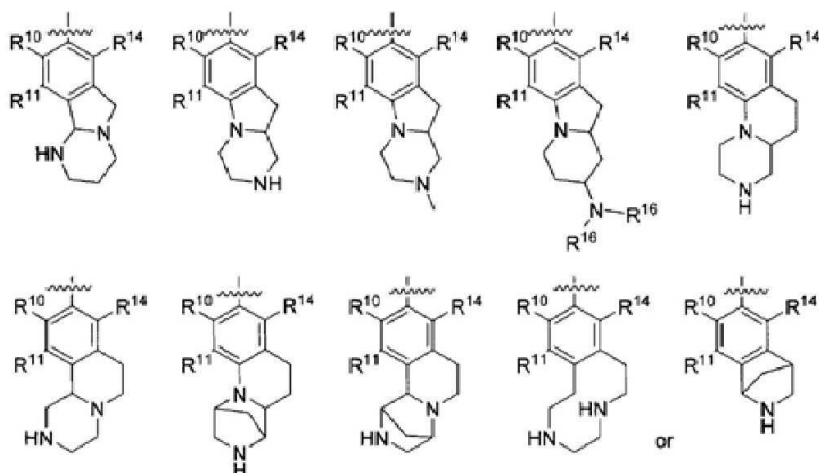
제83항에 있어서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 85

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^2 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 86

제85항에 있어서, Y^2 가 하기 구조식의 화합물로부터 선택되고, 하기 화합물의 각각은 R^{15} 로 선택적으로 치환되고, R^{16} 은 H 또는 C_1 - C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 87

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^3 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, R^{10} , R^{11} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, R^{16} 이 H 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, M이 $-CH_2-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 91

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Y^4 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 92

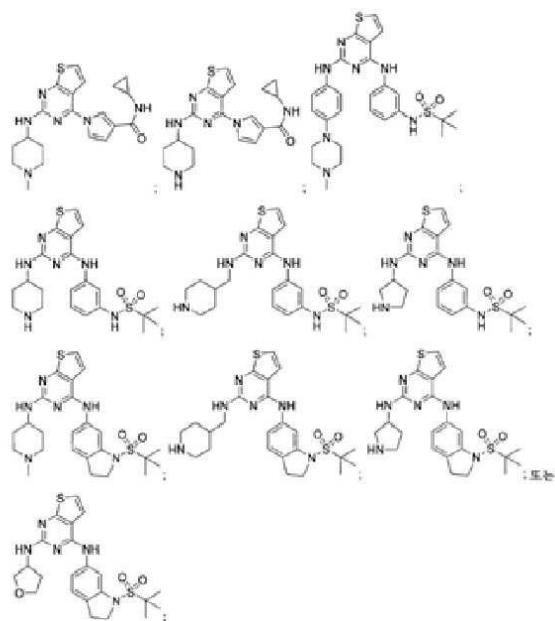
제91항에 있어서, R^{10} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, Z^4 가 NH 또는 NCH_3 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

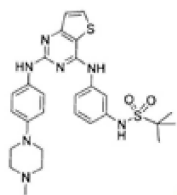
청구항 94

제62항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식의 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 95

제62항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물:



청구항 96

제62항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 10 μ M 이하의 IC₅₀에 상응하는 BRD4-억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 97

제62항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 0.1 μ M 이하의 IC₅₀에 상응하는 JAK2 티로신 키나아제 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 98

제96항에 있어서, 0.01 μ M 이하의 IC₅₀에 상응하는 JAK2 티로신 키나아제 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 또는 용매화합물.

청구항 99

제62항 내지 제98항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하고, 추가로 하나의 부가적인 치료학적 활성제를 더 포함하

는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 100

제62항 내지 제98항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염의 치료학적 효과량을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 브로모도메인(bromodomain)-함유 단백질의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 브로모도메인(bromodomain)-함유 단백질이 BRD4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 상기 대상이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 103

제100항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 상기 암이 방광암, 뇌암, 유방암, 결장 직장암, 백혈병, 자궁 경부암, 위암, 비뇨생식기 암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 105

제100항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 백혈병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 106

제62항 내지 제95항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그 염의 치료학적 효과량을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 JAK2 티로신 키나제의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 대상이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 암이 방광암, 뇌암, 유방암, 결장 직장암, 백혈병, 자궁 경부암, 위암, 비뇨생식기 암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차-참고

[0002] [0001] 본 출원은 2016년 12월 1일자로 출원된, 미국 가특허출원 제62/428,756호에 대한 우선권을 청구하며, 이의 개시내용은 모든 목적을 위해 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] [0002] 본 개시내용은 융합된 피리미딘 화합물, 특히 피롤로피리미딘 화합물 및 이의 유도체, 이의 약학적 조성물, 및 BRD4 및 JAK2를 억제하는 방법 뿐만 아니라 이러한 화합물을 사용하여 다양한 질환 및 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] [0003] 브로모도메인(BRD)-함유 단백질은 전사 활성화 동안 히스톤의 아세틸화된 라이신(KAc) 잔기의 인식을 위해 필수적이다. BRD는 다양한 종양유전자, 예컨대, c-Myc 및 Bcl-2의 전사를 조절한다. 따라서, BRD는 후성적 세포 특징(epigenetic cell signature)에 있어서의 변화에 의해 특징화되는 다수의 질환 경로에 대한 촉망되는 약물 표적으로서 부상하여 왔다. 지금까지, 단지 소수의 구조적으로 다양한 BRD 억제제가 보고되었으며, 이들 모두는 브로모도메인의 KAc 인식 부위 및 단백질의 브로모도메인 엑스트라 터미널(bromodomain extra terminal: BET)(BRD2, BRD3, BRD4, 및 BRDT) 패밀리의 KAc 인식 부위를 구체적으로 표적화하며, 각각은 2개의 탄뎀(tandem) BRD를 함유한다. BET-억제제는 광범위한 스펙트럼의 바람직한 생물학적 효과, 예컨대, 항암 및 소염 특성을 발휘한다. 최근에, BET의 BRD는 다양한 키나제 억제제와 상호작용함이 밝혀졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] [0004] 야누스 키나제(Janus kinase 2: JAK2)는 뉴클레오사이드 트리포스페이트 공여체, 예컨대, ATP로부터 포스페이트 그룹의 단백질내 타이로신 잔기로의 이동을 촉매하는 비-수용체 타이로신 키나제이다. JAK2는 다양한 공정, 예컨대, 세포 성장, 발달, 분화 또는 히스톤 변형에 포함되어 있다. 따라서, JAK2에서 기능 획득 돌연변이(gain-of-function mutation)는 암세포 성장 및 진행, 전이의 형성, 및 종양 신생혈관화(tumor neovascularization)에 관련되어 왔다.

[0008] [0005] 브로모도메인 및 키나제, 예컨대, BRD4 및 JAK2의 이중 표적화는 브로모도메인 활성 및 타이로신 키나제 활성에 의해 매개된 상태를 치료하기 위한 촉망되는 새로운 전략을 제공한다.

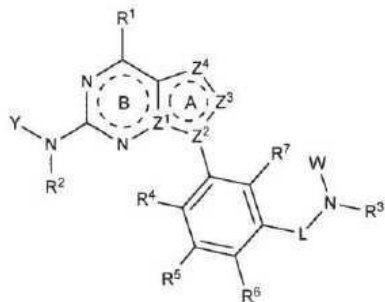
과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요지

[0010] [0006] 적어도 하나의 브로모도메인의 활성, 적어도 하나의 야누스 키나제의 활성, 또는 이의 조합을 억제하는, 융합된 피리미딘 화합물, 특히 피롤로피리미딘 화합물 및 이의 유도체가 본원에 개시되어 있다. 특수한 구체예에서, 화합물은 BRD4의 활성, JAK2 타이로신 키나제의 활성, 또는 이의 조합을 억제한다. 따라서, 특수한 구체예에서, 본 개시내용은 이중 BRD4 및 JAK2 타이로신 키나제 억제제인 화합물을 제공한다.

[0011] [0007] 구체예에서, 본 개시내용은 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 여기서:

[0015] R^1 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알킬하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

[0016] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며;

[0017] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0018] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이거나;

[0019] 대안적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리이며;

[0020] 고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;

[0021] Z^1 은 C 또는 N이며;

[0022] Z^2 는 C, CR^8 , 또는 N이고;

[0023] Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C, CR^8 , N, 또는 S이며;

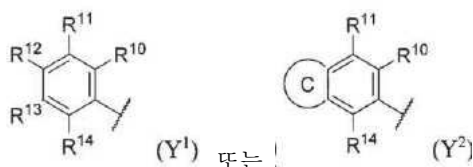
[0024] 단, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 적어도 하나는 N 또는 S이고 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 최대 2개는 N이고;

[0025] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이며;

[0026] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0027] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이며;

[0028] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되고;



[0029] Y는 Y^1 또는 Y^2 로부터 선택되며;

[0030] Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0031] Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0032] Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0033] Y^2 에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이고, 여기서 고리 C는 R^{15} 로 임의로 치환되고;

[0034] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며;

[0035] R^c 는 H, 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이고;

[0036] R^d 는 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이며;

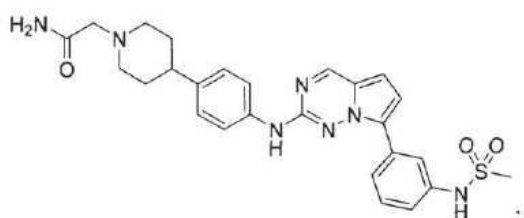
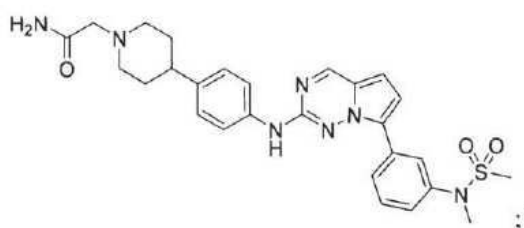
[0037] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의로 치환되고;

[0038] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, -C(O)-알킬, -C(O)OR^a; -NR^aC(O)-알킬, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b; 또는 -S(O)_n-알킬이며,

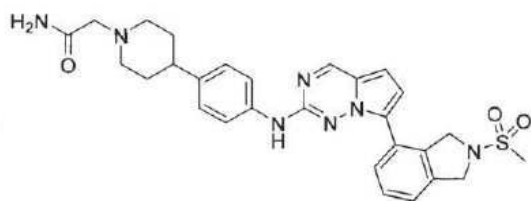
[0039] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0040] m은 0, 1, 또는 2이며;

[0041] 여기서 화합물은



[0042] ; 또는



[0043] 이 아니다.

[0044] [0008] 구체예에서, Z^2 는 N이고 Z^1 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

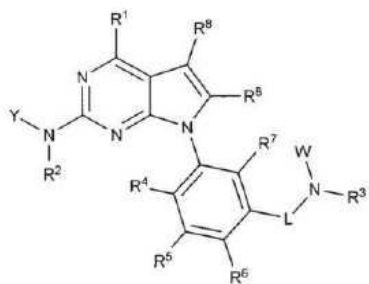
[0045] [0009] 구체예에서, Z^1 은 N이고 Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0046] [0010] 구체예에서, Z^1 및 Z^3 은 각각 N이고, Z^2 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0047] [0011] 구체예에서, Z^1 및 Z^4 는 각각 N이고, Z^3 및 Z^2 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0048] [0012] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다.

[0049] [화학식 II]



[0050]

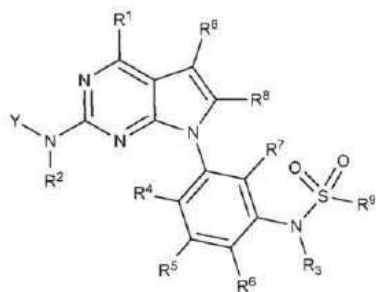
[0051] [0013] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0052] [0014] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이다.

[0053] [0015] 구체예에서, L은 결합이다.

[0054] [0016] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III에 따른 구조를 갖는다:

[0055] [화학식 III]



[0056]

[0057] [0017] 구체예에서, R^2 및 R^3 은 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0058] [0018] 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

[0059] [0019] 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

[0060] [0020] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성한다.

[0061] [0021] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원 고리를 형성한다.

[0062] [0022] 구체예에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

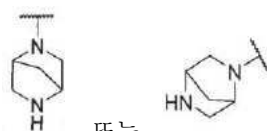
[0063] [0023] 구체예에서, R^{11} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 할로젠이다.

[0064] [0024] 구체예에서, Y는 Y^1 이다.

[0065] [0025] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0066] [0026] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이다.

[0067] [0027] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.



[0068] [0028] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 또는 로부터 선택되고, 이들 각각은 R^{15} 로 임의

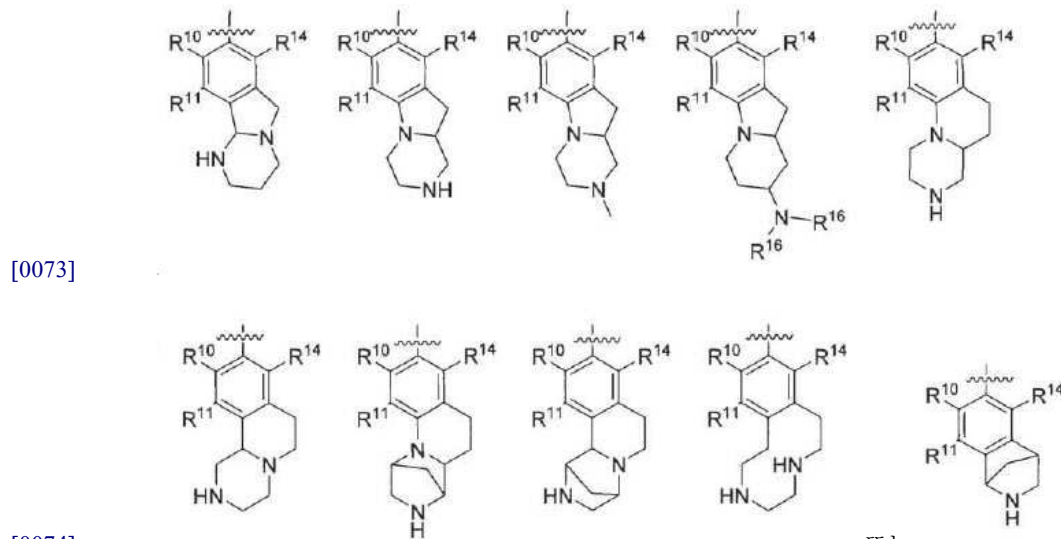
치환된다.

[0069] [0029] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0070] [0030] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ 알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0071] [0031] 구체예에서, 여기서 Y는 Y^2 이다.

[0072] [0032] 구체예에서, Y2는:



로부터 선택되고, 이들 각각은 R^{15} 로 임의 치환되고; R^{16} 은 H 또는 C_1 - C_3 알킬이다.

[0075] [0033] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬이다.

[0076] [0034] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:

[0077] [화학식 IV]

[0078]

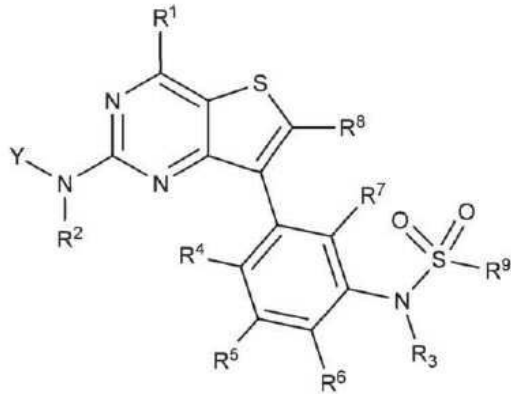
[0079] [0035] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0080] [0036] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬이다.

[0081] [0037] 구체예에서, L은 결합이다.

[0082] [0038] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:

[0083] [화합식 V]



[0084]

[0085] [0039] 구체예에서, R^2 및 R^3 은 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다. 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다. 구체예에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

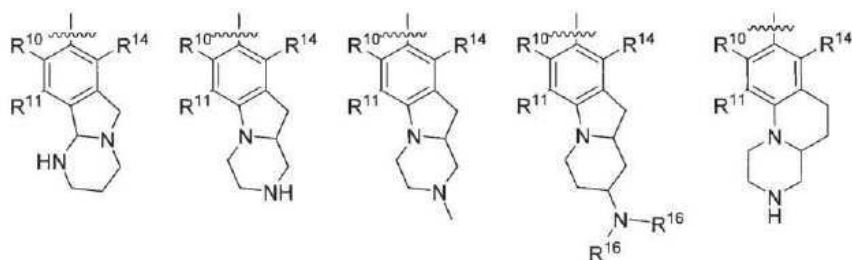
[0086] [0040] 구체예에서, R^{11} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 할로젠이다. 구체예에서, Y는 Y^1 이다. 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다. 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린으로부터 선택된다. 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.

[0087] [0041] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 또는 로부터 선택되고, 이들 각각은 R^{15} 로 임의 치환된다.

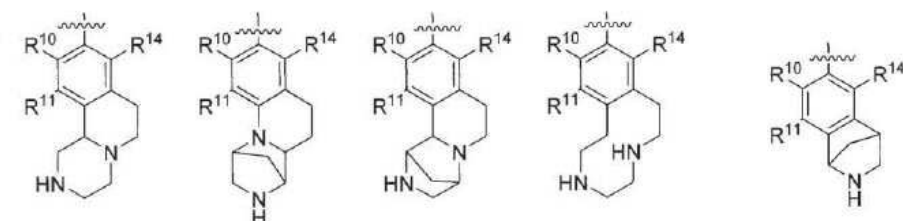
[0088] [0042] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0089] [0043] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0090] [0044] 구체예에서, Y는 Y^2 이다. 구체예에서, Y^2 는:



[0091]



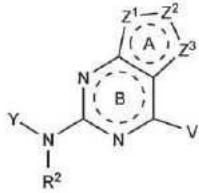
[0092] 또는 로부터 선택되고, 이들 각각은

R^{15} 로 임의 치환되고;

[0093] R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0094] [0045] 구체예에서, 화합물은 화학식 X에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:

[0095] [화학식 X]

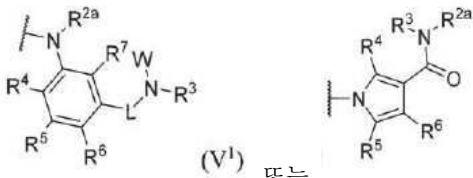


[0096]

[0097] 여기서:

[0098] Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S, N 또는 CR^8 이고, 단, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 적어도 하나는 N 또는 S이고 Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 최대 2개는 N 또는 S이며;

[0099] 고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;



[0100] V는 (V¹) 또는 (V²)이며;

[0101] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0102] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이고;

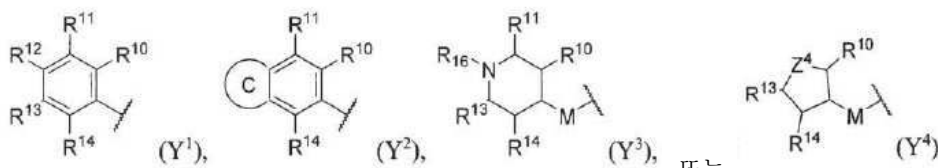
[0103] R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며;

[0104] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0105] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이거나; 대안적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성하며;

[0106] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이고;

[0107] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이며, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되며;



[0108] Y는 (Y¹), (Y²), (Y³), 또는 (Y⁴)로부터 선택되고;

[0109] Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이며;

[0110] Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$,

$-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0111] Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이며;

[0112] Y^2 에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이고, 여기서, 고리 C는 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0113] Y^3 에서, R^{10} , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0114] Y^3 에서, R^{16} 은 H 또는 알킬이며;

[0115] Y^4 에서, R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0116] Y^4 에서, Z^4 는 NR^a 또는 O이며;

[0117] Y^3 및 Y^4 에서, M은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0118] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며;

[0119] R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0120] R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이며;

[0121] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되고;

[0122] R^{15} 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)-알킬$, $-C(O)OR^a$; $-NR^aC(O)-알킬$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$; 또는 $-S(O)_n-알킬$ 이며,

[0123] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0124] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0125] [0046] 구체예에서, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S 또는 CR^8 이며, 여기서 Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 정확하게 하나는 S이다.

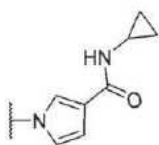
[0126] [0047] 구체예에서, Z^1 은 S이다.

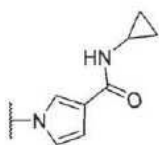
[0127] [0048] 구체예에서, Z^3 은 S이다.

[0128] [0049] 구체예에서, V는 V^2 이다.

[0129] [0050] 구체예에서, R^{2a} 는 H이고 R^3 은 알킬이다.

[0130] [0051] 구체예에서, R^{2a} 는 H이고 R^3 은 C_3-C_6 사이클로알킬이다.



[0131] [0052] 구체예에서, V는  이다.

[0132] [0053] 구체예에서, V는 V^1 이다.

[0133] [0054] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0134] [0055] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이다.

[0135] [0056] 구체예에서, L은 결합이다.

[0136] [0057] 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

[0137] [0058] 구체예에서, R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 H 또는 수소이다.

[0138] [0059] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 불포화된, 5- 또는 6-원 고리이다.

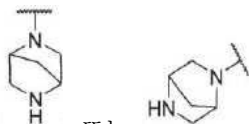
[0139] [0060] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원 고리이다.

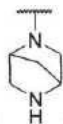
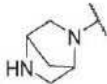
[0140] [0061] 구체예에서, Y는 Y^1 이다.

[0141] [0062] 구체예에서, R^n , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0142] [0063] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린으로부터 선택된다.

[0143] [0064] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.



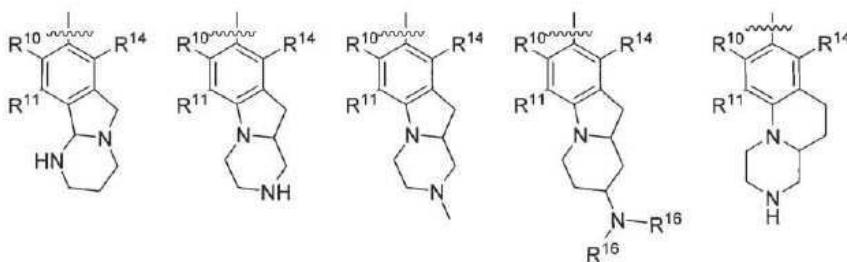
[0144] [0065] 구체예에서, 헤테로사이클릴은  또는 로부터 선택되며, 이들 각각은 R^{15} 로 임의 치환된다.

[0145] [0066] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이다.

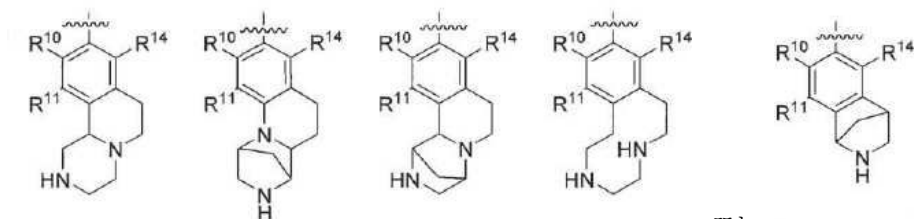
[0146] [0067] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이다.

[0147] [0068] 구체예에서, Y는 Y^2 이다.



[0148] [0069] 구체예에서, Y^2 는:



[0149]



[0150]

 또는 로부터 선택되고; 이들 각각은 R^{15} 로 임의 치환되며; R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0151] [0070] 구체예에서, Y는 Y³이다.

[0152] [0071] 구체예에서, R¹⁰, R¹¹, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 H이다.

[0153] [0072] 구체예에서, R¹⁶은 H 또는 메틸이다.

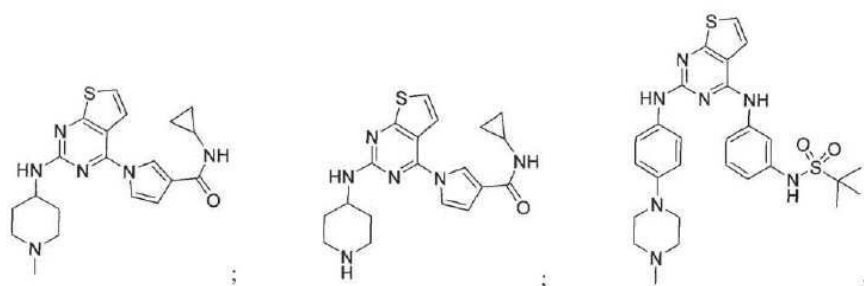
[0154] [0073] 구체예에서, M은 -CH₂-이다.

[0155] [0074] 구체예에서, 여기서 Y는 Y⁴이다.

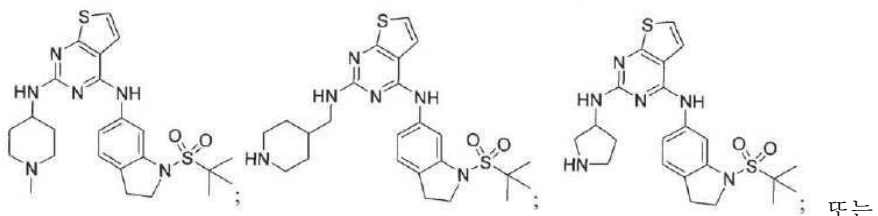
[0156] [0075] 구체예에서, R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 H이다.

[0157] [0076] 구체예에서, Z⁴는 NH 또는 NCH₃이다.

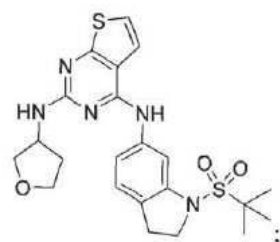
[0158] [0077] 구체예에서, 화합물은:



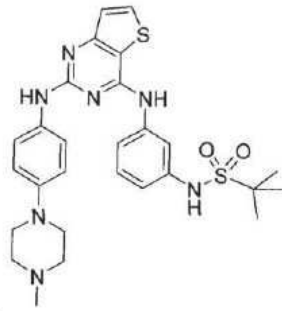
[0159] ;



[0160] ; 또는



[0161] ; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.



[0162] [0078] 구체예에서, 화합물은 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다.

[0163] [0079] 구체예에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 10 μ M 이하의 IC₅₀에 반응하는 BRD4-억제 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, BRD4-억제 활성을 갖는 화합물은 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 가지지 않는다.

[0164] [0080] 구체예에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 1.0 μ M 이하의 IC₅₀에 반응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는 화합물은 BRD4 억제 활성을 갖지 않는다.

[0165] [0081] 구체예에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 10 μ M 이하의 IC₅₀에 반응하는 BRD4-억제 활성 및 1.0 μ M 이하의 IC₅₀에 반응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는다.

[0166] [0082] 일 구체예에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0167] [0083] 다른 구체예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 포함하여, 브로모도메인-함유 단백질의 억제에 대해 반응성인 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 구체예에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD4이다. 구체예에서, 여기서 대상체는 사람이다. 구체예에서, 질환 또는 상태는 암이다. 구체예에서, 암은 방광암, 뇌암, 유방암, 결장직장암, 경부암, 위장암, 비뇨생식기암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된다. 구체예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 포함하여, JAK2 타이로신 키나제의 억제에 대해 반응성인 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 구체예에서, 여기서 대상체는 사람이다. 구체예에서, 질환 또는 상태는 암이다. 구체예에서, 암은 방광암, 뇌암, 유방암, 결장직장암, 경부암, 위장암, 비뇨생식기암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0168] 상세한 설명

[0169] [0084] 다음의 용어가 당해 분야의 통상의 기술자가 잘 이해되는 것으로 여겨지나, 다음의 정의는 현재 개시된 주제의 설명을 촉진하기 위해 제시된다.

[0170] [0085] 본 명세서 전체에서, 수치 범위는 특정 양에 대해 제공된다. 이러한 범위는 본원의 모든 서브범위(subrange)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, "50 내지 80" 범위는 이의 내부의 모든 가능한 범위(예컨대, 51 내지 79, 52 내지 78, 53 내지 77, 54 내지 76, 55 내지 75, 60 내지 70 등)를 포함한다. 또한, 제공된 범위내 모든 값은 이에 포함된 범위에 대한 중점일 수 있다(예컨대, 50 내지 80 범위는 55 내지 80, 50 내지 75 등과 같은 중점을 지닌 범위를 포함한다.).

[0171] [0086] 용어 하나("a" 또는 "an")는 이러한 실체 중 하나 이상을 지칭하는데; 예를 들면, "하나의 BRD4 및 JAK2 이중 억제제"는 하나 이상의 억제제 또는 적어도 하나의 억제제를 지칭한다. 따라서, 용어 "하나"("a"(또는 "an")), "하나 이상의" 및 "적어도 하나의"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 또한, 부정 관사 "하나"("a" 또는 "an")에 의한 "하나의 억제제"에 대한 참고는 내용에서 억제제 중 하나 및 단지 하나가 존재함을 명확하게 요구하지 않는 한, 억제제 중 하나 이상이 존재할 가능성을 배제하지 않는다.

[0172] [0087] 본원에 사용된 바와 같이, 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은 동사 "포함하다" 및 이의 활용은 단어를 후속하는 항목이 포함됨을 의미하기 위해 이의 비-제한적 의미에서 사용되지만, 구체적으로 언급되지

않은 항목이 배제되지는 않는다. 본 발명은 청구범위에 기술된 단계, 요소, 및/또는 시약을 적합하게 "포함하거나", "이로 이루어지거나", 또는 "필수적으로 이것만으로 이루어질" 수 있다.

- [0173] [0088] 청구범위가 임의의 선택 요소를 배제하는 것에 기초할 수 있음에 또한 주목하여야 한다. 따라서, 이러한 설명은 청구항 요소의 인용, 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로", "단지" 등과 같은 이러한 배타적 용어의 사용을 위한 선행 기준으로 제공하는 것으로 의도된다.
- [0174] [0089] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 염기로서 작용하는 활성 화합물을 무기 또는 유기 산과 반응시켜 염, 예를 들면, 염산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 캄포르설폰산, 옥살산, 말레산, 석신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산, 카본산 등의 염을 형성시킴으로써 수득된 것을 포함한다. 당해 분야의 기술자는 산 부가 염이 화합물을 다수의 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있음을 또한 인식할 것이다.
- [0175] [0090] 용어 "치료하는"은 대상체에서 적어도 하나의 증상의 경감, 완화, 지연, 감소, 역전, 개선, 또는 관리 중 하나 이상을 의미한다. 용어 "치료하는"은 또한 발병의 저지, 지연(즉, 상태의 임상 징후 전의 기간) 또는 상태의 발달 또는 악화 위험성을 감소시키는 것 중 하나 이상을 의미할 수 있다.
- [0176] [0091] "유효량"은 이러한 치료를 시행하는데 충분한 상태, 장애 또는 조건을 치료하기 위해 환자에게 투여하는 경우, 본 발명에 따른 제형의 양을 의미한다. "유효량"은 활성 성분, 치료될 상태, 장애, 또는 조건 및 이의 중증도, 및 치료될 포유동물의 연령, 체중, 육체 조건 및 반응성에 따라 변할 것이다.
- [0177] [0092] 용량 또는 양에 적용된 용어 "치료학적으로 유효한"은 이를 필요로 하는 환자에게 투여 후 목적인 임상적 이익을 생성하기에 충분한 화합물 또는 약학적 제형의 양을 지칭한다.
- [0178] [0093] 본원에 언급된 모든 중량 퍼센트(즉, "중량 %" 및 "wt. %" 및 w/w)는 달리 나타내지 않는 한, 약학적 조성물의 총 중량에 대해 측정된다.
- [0179] [0094] 본원에 사용된 바와 같은, "실질적으로" 또는 "실질적인"은 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목, 또는 결과의 완전하거나 거의 완전한 규모 또는 정도를 지칭한다. 예를 들면, 포함된 "실질적으로"인 대상은 이러한 대상이 완전히 포함되거나 거의 완전히 포함됨을 의미할 수 있다. 절대 완전성으로부터의 편차의 정확한 허용가능한 규모는 일부 경우에 특정 내용에 의존한다. 그러나, 일반적으로 말해서, 완료의 근접성은 절대적 및 전체적 완료가 수득되었던 경우와 동일한 전체적인 결과를 갖도록 될 것이다. "실질적으로"의 사용은 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목, 또는 결과의 완전하거나 거의 완전한 결과를 지칭하기 위해 부정적인 함축으로서 사용되는 경우 동일하게 적용가능하다. 예를 들면, 다른 활성제를 "실질적으로 결여한" 조성물은 이것이 다른 활성제를 완전히 결여하거나, 또는 효과가 다른 활성제를 완전히 결여한 경우와 동일할 수 있도록 다른 활성제를 거의 완전히 결여할 수 있다. 다시 말해서, 성분 또는 요소 또는 다른 활성제가 "실질적으로" 유리된 조성물은 이의 측정가능한 효과가 존재하지 않는 한 이러한 항목을 여전히 함유할 수 있다.
- [0180] [0095] 본원에 사용된 바와 같은, 이의 활용에서 "억제하다"는 표적, 예컨대, BRD4 또는 JAK2 타이로신 키나제의 활성화에 있어서의 감소를 지칭한다. 일부 구체예에서, "억제하다"는 기능의 실질적으로 완전한 손실 또는 활성화에 있어서의 감소(예컨대, 약 1% 이상)를 지칭한다. 따라서, 억제하다는 이의 내부의 값 및 서브범위를 포함하는, 1% 내지 약 100%의 범위내 활성화의 감소를 포함할 수 있다.
- [0181] [0096] 본원에 사용된 바와 같은, 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한, 다음의 의미를 갖는다:
- [0182] [0097] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0183] [0098] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.
- [0184] [0099] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 요오도 라디칼을 지칭한다.
- [0185] [00100] "하이드록시" 또는 "하이드록실"는 $-OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0186] [00101] "이미노"는 $=NH$ 치환체를 지칭한다.
- [0187] [00102] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0188] [00103] "옥소"는 $=O$ 치환체를 지칭한다.
- [0189] [00104] "티옥소"는 $=S$ 치환체를 지칭한다.

- [0190] [00105] "알킬" 또는 "알킬 그룹"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된, 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 래 라디칼을 지칭하며, 이는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된다. 1 내지 12개의 임의의 탄소 원자 수를 포함하는 알킬이 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₁₂ 알킬이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬이고, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₆ 알킬이고 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₅ 알킬이다. C₁-C₅ 알킬은 C₅ 알킬, C₄ 알킬, C₃ 알킬, C₂ 알킬 및 C₁ 알킬(즉, 메틸)을 포함한다. C₁-C₆ 알킬은 C₁-C₅ 알킬에 대해 상술한 모든 모이어티(moiety)를 포함하나 또한 C₆ 알킬도 포함한다. C₁-C₁₀ 알킬은 C₁-C₅ 알킬 및 C₁-C₆ 알킬에 대해 상술한 모든 모이어티를 포함하나, C₇, C₈, C₉ 및 C₁₀ 알킬도 포함한다. 유사하게, C₁-C₁₂ 알킬은 모든 앞서의 모이어티를 포함하나, 또한 C₁₁ 및 C₁₂ 알킬도 포함한다. C₁-C₁₂ 알킬의 비제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, /-프로필, 2급-프로필, n-부틸, i-부틸, 2급-부틸, t-부틸, n-펜틸, t-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, ri-운데실, 및 <<-도데실을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0191] [00106] "알킬렌" 또는 "알킬렌 래"는 완전히 포화된, 직쇄 또는 측쇄의, 및 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 2가 탄화수소 래 라디칼을 지칭한다. C₁-C₁₂ 알킬렌의 비-제한적 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에틸렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등을 포함한다. 알킬렌 래는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 결합되고 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 그룹에 대한 알킬렌 래의 부착 점은 래내의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 명세서에서 구체적으로 달리 기술하지 않는 한, 알킬렌 래는 임의 치환될 수 있다.
- [0192] [00107] "알케닐" 또는 "알케닐 그룹"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 래를 지칭한다. 각각의 알케닐 그룹은 단일 결합에 의한 분자의 나머지에 부착된다. 2 내지 12개의 임의의 수의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 그룹이 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 그룹은 C₂-C₁₂ 알케닐이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C₂-C₁₀ 알케닐이며, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 그룹은 C₂-C₆ 알케닐이고 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C₂-C₅ 알케닐이다. C₂-C₅ 알케닐은 C₅ 알케닐, C₄ 알케닐, C₃ 알케닐, 및 C₂ 알케닐이다. C₂-C₆ 알케닐은 C₂-C₅ 알케닐에 대해 상술한 모든 모이어티를 포함하지만 또한 C₆ 알케닐도 포함한다. C₂-C₁₀ 알케닐은 C₂-C₅ 알케닐 및 C₂-C₆ 알케닐에 대해 상술한 모든 모이어티를 포함하지만, 또한 C₇, C₈, C₉ 및 C₁₀ 알케닐도 포함한다. 유사하게, C₂-C₁₂ 알케닐은 앞서의 모이어티 모두를 포함하지만, 또한 di 및 C₁₂ 알케닐을 포함한다. C₂-C₁₂ 알케닐의 비-제한적 예는 에테닐(비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 5-헵테닐, 6-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 4-옥테닐, 5-옥테닐, 6-옥테닐, 7-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 4-노네닐, 5-노네닐, 6-노네닐, 7-노네닐, 8-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐, 4-데세닐, 5-데세닐, 6-데세닐, 7-데세닐, 8-데세닐, 9-데세닐, 1-운데세닐, 2-운데세닐, 3-운데세닐, 4-운데세닐, 5-운데세닐, 6-운데세닐, 7-운데세닐, 8-운데세닐, 9-운데세닐, 10-운데세닐, 1-도데세닐, 2-도데세닐, 3-도데세닐, 4-도데세닐, 5-도데세닐, 6-도데세닐, 7-도데세닐, 8-도데세닐, 9-도데세닐, 10-도데세닐, 및 11-도데세닐을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0193] [00108] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 래"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 2가 탄화수소 래 라디칼을 지칭한다. C₂-C₁₂ 알케닐렌의 비-제한적 예는 에텐, 프로펜, 부텐 등을 포함한다. 알케닐렌 래는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 결합되고 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 그룹에 대한 알케닐렌 래의 부착 점은 래 내의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알케닐렌 래는 임의 치환될 수 있다.
- [0194] [00109] "알키닐" 또는 "알키닐 그룹"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 가지고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 래 라디칼을 지칭한다. 각각의 알키닐 그룹은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 2 내지 12개의 탄소 원자의 임의의 수를 포함하는 알키닐 그룹이 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알키닐 그룹은 C₂-C₁₂ 알키닐이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알키닐은 C₂-C₁₀ 알키닐이

며, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐 그룹은 C_2-C_6 알킬닐이고 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐이다. C_2-C_5 알킬닐은 C_5 알킬닐, C_4 알킬닐, C_3 알킬닐, 및 C_2 알킬닐을 포함한다. C_2-C_6 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐에 대해 상술한 모든 모이어티를 포함하나 또한 C_6 알킬닐도 포함한다. C_2-C_{10} 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐 및 C_2-C_6 알킬닐에 대해 상술한 모든 모이어티를 포함하나, 또한 C_7 , C_8 , C_9 및 C_{10} 알킬닐도 포함한다. 유사하게, C_2-C_{12} 알킬닐은 앞서의 모이어티 모두를 포함하지만, 또한 C_{11} 및 C_{12} 알킬닐도 포함한다. C_2-C_{12} 알케닐의 비-제한적 예는 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0195] [00110] "알킬닐렌" 또는 "알킬닐렌 쇠"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 2가 탄화수소 쇠 라디칼을 지칭한다. C_2-C_{12} 알킬닐렌의 비제한적인 예는 에틸닐렌, 프로파르길렌 등을 포함한다. 알킬닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 및 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 그룹에 대한 알킬닐렌 쇠의 부착 점은 쇠내의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬닐렌 쇠는 임의 치환될 수 있다.

[0196] [00111] "알콕시"는 식 $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R_a 는 상기 정의한 바와 같이 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬, 알케닐 또는 알킬 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알콕시 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0197] [00112] "알킬아미노"는 식 $-NHR_a$ 또는 $-NR_aRa$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 R_a 는, 독립적으로, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의한 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬아미노 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0198] [00113] "알킬카보닐"은 $-C(=O)R_a$ 모이어티를 지칭하고, 여기서 R_a 는 상기 정의한 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 라디칼이다. 알킬 카보닐의 비-제한적 예는 메틸 카보닐("아세탈") 모이어티이다. 알킬카보닐 그룹은 또한 "Cw-Cz 아실"로서 지칭될 수 있으며 여기서 w 및 z는 상기 정의한 바와 같은 R_a 내 탄소의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들면, " C_1-C_{10} 아실"은 상기 정의한 바와 같은 알킬카보닐 그룹을 지칭하고, 여기서 R_a 는 상기 정의한 바와 같은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알킬닐 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 알킬카보닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0199] [00114] "알킬하이드록실"은 단일 결합을 통해, 상기 정의한 바와 같은, 알킬에 연결된, 상기 정의한 바와 같은 하이드록실을 지칭한다. 알킬하이드록실의 비-제한적 예는 1-하이드록시프로필, 1-하이드록시부틸 등을 포함한다.

[0200] [00115] "아릴"은 수소, 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 단일고리, 이중고리, 삼중고리 또는 사중고리 고리 시스템일 수 있고, 이는 융합되거나 브러치된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 용어 "아릴"은 임의 치환된 아릴 라디칼을 포함함을 의미한다.

[0201] [00116] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌 그룹이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면, 벤질, 디페닐메틸 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 아르알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0202] [00117] "아르알케닐" 또는 "아릴알케닐"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알케닐렌 그룹이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 아르알케닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0203] [00118] "아르알킬닐" 또는 "아릴알킬닐"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알킬닐렌 그룹이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는

한, 아르알킬닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

- [0204] [00119] "사이클릭"은 고리 구조를 지칭한다. 사이클릭 고리는 고리내에 3 내지 20개의 원자를 포함할 수 있고, 여기서 고리를 형성하는 원자는 적어도 하나의 탄소 및/또는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 사이클릭 고리는 단일고리, 이중고리, 및 삼중고리 고리 시스템을 포함하며, 이는 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 사이클릭 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0205] [00120] "카보사이클릴", "카보사이클릭 고리" 또는 "카보사이클"은 고리 구조를 지칭하며, 여기서 고리를 형성하는 원자는 각각 탄소이다. 카보사이클릭 고리는 고리내에 3 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 카보사이클릭 고리는 본원에 정의된 바와 같은 아릴 및 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알킬닐을 포함한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 카보사이클릴 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0206] [00121] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 안정한 비-방향족 단일고리 또는 여러 고리의 완전 포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 이는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 단일고리 사이클로알킬 라디칼은 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 여러 고리 사이클로알킬 라디칼은 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 사이클로알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0207] [00122] "사이클로알케닐"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 안정한 비-방향족 단일고리 또는 여러 고리 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 3 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 이는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 단일고리 사이클로알케닐 라디칼은, 예를 들면, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등을 포함한다. 여러 고리 사이클로알케닐 라디칼은, 예를 들면, 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 사이클로알케닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0208] [00123] "사이클로알킬닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 안정한 비-방향족 단일고리 또는 여러 고리 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 3 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있으며, 이는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 단일고리 사이클로알킬닐 라디칼은, 예를 들면, 사이클로헵티닐, 사이클로옥티닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기술하지 않는 한, 사이클로알킬닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0209] [00124] "사이클로알킬알킬"은 식 -Rb-Rd의 라디칼을 지칭하며 여기서 Rt는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알킬닐렌 그룹이고 Rd는 상기 정의한 바와 같은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 사이클로알킬알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0210] [00125] "할로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의한 바와 같은, 알킬 라디칼, 예컨대, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 할로알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0211] [00126] "할로알케닐"은 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의한 바와 같은 알케닐 라디칼, 예컨대, 1-플루오로프로페닐, 1,1-디플루오로부테닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 할로알케닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0212] [00127] "할로알킬닐"은 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의한 바와 같은 알킬닐 라디칼, 예컨대, 1-플루오로프로피닐, 1-플루오로부티닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 할로알킬닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0213] [00128] "할로알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼, 예컨대, 1-플루오로프로폭시, 1-플루오로부톡시 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 할로알콕실 그룹은 임의 치환될 수 있다.
- [0214] [00129] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로고리"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산

소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 20-원의 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭 고리는 하기 정의한 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 단일고리, 이중고리, 삼중고리 또는 사중고리 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 및 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있으며; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에틸[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 페페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티아모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로사이클릴 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0215] [00130] "헤테로사이클릴알킬"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌 그룹이고, R_c 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0216] [00131] "헤테로사이클릴알케닐"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼이며 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알케닐렌 그룹이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬알케닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0217] [00132] "헤테로사이클릴알킬닐"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌 그룹이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬알킬닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0218] [00133] "N-헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착 점은 헤테로사이클릴 라디칼내 질소 원자를 통하는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, N-헤테로사이클릴 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0219] [00134] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 20-원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 단일고리, 이중고리, 삼중고리 또는 사중고리 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합되거나 브릿지된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티아페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로아릴 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0220] [00135] "N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착 점은 헤테로아릴 라디칼내 질소 원자를 통하는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, N-헤테로아릴 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0221] [00136] "헤테로아릴알킬"은 식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌 쇠이고 R_c 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로아릴알킬 그룹은




임의 치환될 수 있다.

- [0222] [00137] "헤테로아릴알케닐"은 식 $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알케닐렌이며, R_f 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로아릴알케닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0223] [00138] "헤테로아릴알키닐"은 식 $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하고 여기서 R_b 는 상기 정의한 바와 같은 알키닐렌 채이고 R_f 는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 헤테로아릴알키닐 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0224] [00139] "티오알킬"은 식 $-SR_a$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의한 바와 같은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 기술하지 않는 한, 티오알킬 그룹은 임의 치환될 수 있다.

[0225] [00140] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 상기 그룹 중 어느 것(즉, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알킬하이드록실, 알키닐, 알키닐렌, 알콕시, 알킬아미노, 알킬카보닐, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 카보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬)을 의미하며 여기서 적어도 하나의 수소 원자는 결합에 의해 다음과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 비-수소 원자로 대체된다: 할로겐 원자, 예컨대, F, Cl, Br, 및 I; 그룹, 예컨대 하이드록실 그룹, 알콕시 그룹, 및 에스테르 그룹 내 산소 원자; 그룹, 예컨대, 티올 그룹, 티오알킬 그룹, 설펜 그룹, 설폰 그룹, 및 설폭사이드 그룹 내 황 원자; 그룹, 예컨대, 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민내 질소 원자; 그룹, 예컨대, 트리알킬실릴 그룹, 디알킬아릴실릴 그룹, 알킬디아릴실릴 그룹, 및 트리아릴실릴 그룹내 규소 원자; 및 다양한 다른 그룹내 다른 헤테로원자. "치환된"은 또한 임의의 상기 그룹을 의미하며 여기서 하나 이상의 수소 원자는 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르 그룹 내 산소; 및 그룹, 예컨대, 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴 내 질소와 같은 헤테로원자에 대해 높은-차수의 결합(예컨대, 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 대체된다. 예를 들면, "치환된"은 임의의 상기 그룹을 포함하며 여기서 하나 이상의 수소 원자는 $-NR_gRh$, $-NR_gC(=O)Rh$, $-NR_gC(=O)NR_gRh$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2Rh$, $-OC(=O)NR_gRh$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, 및 $-SO_2NR_gRh$ 로 대체된다. "치환된"은 또한 임의의 상기 그룹을 의미하고 여기서 하나 이상의 수소 원자는 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gRh$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gRh$ 로 대체된다. 앞서에서, R_g 및 R_h 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 또한 임의의 상기 그룹을 의미하며 여기서 하나 이상의 수소 원자는 결합에 의해 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬 그룹으로 대체된다. 또한, 각각의 앞서의 치환체는 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의 치환될 수 있다.

- [00226] 본원에 사용된 바와 같은, 기호 ""(이후 "부착 결합의 점"으로 지칭할 수 있다)는 2개의 화학적 실체 사이의 부착 점인 결합을 나타내고 이중 하나는 부착 결합의 점에 부착되는 것으로 나타내고 이의 다른 것
- 은 부착 결합의 점에 부착된 것으로 나타내지 않는다. 예를 들면, ""는 화학적 실체 "XY"가 부착 결합의 점을 통해 다른 화학적 실체에 결합됨을 나타낸다. 또한, 나타내지 않은 화학적 실체에 대한 특수한 부착 점은
- 추론에 의해 명시될 수 있다. 예를 들면, 화합물 $\text{CH}_3\text{-R}^3$ (여기서 R^3 은 H 또는 ""이다)는 R^3 이 "XY"인 경우, 부착 결합의 점은 R^3 에 의한 결합이 CH_3 에 결합된 것으로 나타내는 바와 동일한 결합임을 암시한다.

- [0027] [00142] 다음의 설명은 본 발명을 이해할 때 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 정보 중 어느 것이 선행 기술이거나 현재 청구된 발명과 관련되거나, 구체적으로 또는 함축적으로 지칭된 임의의 공개가

선행 기술임을 인정하는 것이 아니다.

[0228] **본 개시내용의 화합물**

[0229] [00143] 구체예에서, 본 개시내용은 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다;

[0230] [화학식 I']



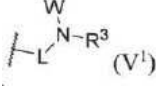
[0231]

[0232] 여기서:

[0233] R^1 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알킬하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

[0234] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며;

[0235] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0236] R^6 , R^7 또는 R^8 중 하나는  (V¹)이고 나머지 R^6 , R^7 또는 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이며;

[0237] R^8 이 V¹인 경우, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 임의로 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성할 수 있으며;

[0238] R^6 이 V¹인 경우, R^8 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0239] 고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;

[0240] Z^1 은 C 또는 N이며;

[0241] Z^2 는 C, CR⁸, 또는 N이고;

[0242] Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C, CR⁸, N, 또는 S이며;

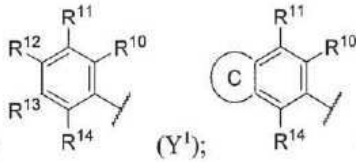
[0243] 단, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 적어도 하나는 N 또는 S이고 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 최대 2개는 N이며;

[0244] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이고;

[0245] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0246] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_nR^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이고;

[0247] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이며, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되고;



[0248] Y 는 Y^1 또는 Y^2 ; $-M$ -카보사이클릴(Y^5), 또는 $-M$ -헤테로사이클릴(Y^6)로부터 선택되며;

[0249] Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알콕시, NR^aR^a 이고;

[0250] Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n$ - $C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n$ - $NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n$ - $C(O)(CH_2)_n$ -, $-NR^aR^b$ $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n$ - $C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0251] Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0252] Y^2 에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이고, 여기서 고리 C는 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0253] Y^5 에서, 카보사이클은 하나 이상의 R^{20} 으로 임의 치환된, 단일고리 또는 이중고리 고리이고;

[0254] Y^6 에서, 헤테로고리는 하나 이상의 R^{20} 으로 임의 치환된, O, S, 또는 N으로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리 또는 이중고리 고리이며;

[0255] R^{20} 은 각각 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 또는 옥소 CN, $-C(O)NR^aR^b$, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴이고;

[0256] Y^5 및 Y^6 에서, M은 결합 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0257] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이고;

[0258] R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이며;

[0259] R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0260] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되며;

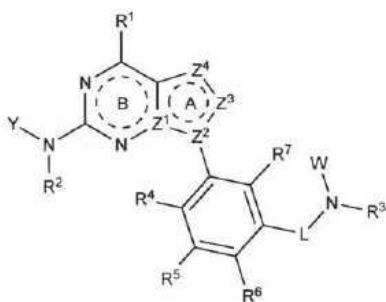
[0261] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)OR^a$; $-NR^aC(O)$ -알킬, $-(CH_2)_n$ - $C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$; 또는 $-S(O)_n$ -알킬이고,

[0262] n 은 0, 1, 또는 2이며;

[0263] m 은 0, 1, 또는 2이다.

[0264] [00144] 구체예에서, 본 개시내용은 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다;

[0265] [화학식 I]



[0266]

[0267] 여기서:

[0268] R^1 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알킬하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

[0269] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며;

[0270] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0271] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이거나;

[0272] 대안적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리이며;

[0273] 고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;

[0274] Z^1 은 C 또는 N이며;

[0275] Z^2 는 C, CR^8 , 또는 N이고;

[0276] Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C, CR^8 , N, 또는 S이고;

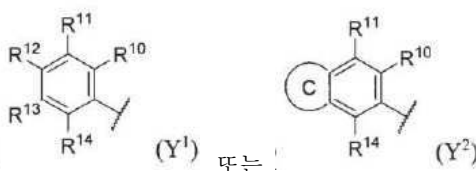
[0277] 단, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 적어도 하나는 N 또는 S이고 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 최대 2개는 N이고;

[0278] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이며;

[0279] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0280] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이며;

[0281] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되고;



[0282] Y는 (Y^1) 또는 (Y^2) 로부터 선택되며;

[0283] Y^1 및 Y^2 에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 또는 알콕시이고; Y^1 에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0284] Y^2 에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0285] Y^2 에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이고, 여기서 고리 C는 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0286] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이고;

[0287] R^c 는 H, 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이며;

[0288] R^d 는 알킬, -알킬- NR^aR^b , 또는 헤테로사이클릴이고;

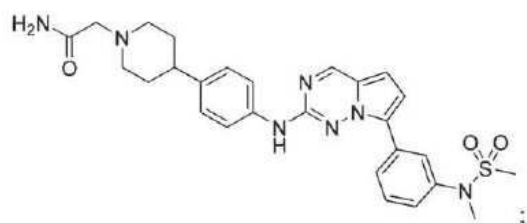
[0289] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0290] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, -C(O)-알킬, -C(O)OR^a; -NR^aC(O)-알킬, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b; 또는 -S(O)_n-알킬이고,

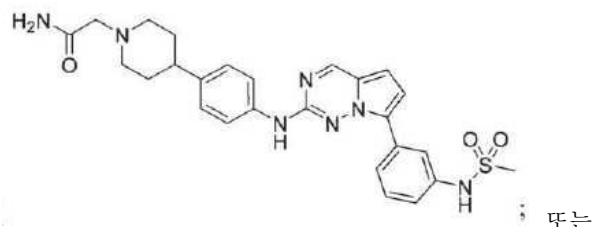
[0291] n은 0, 1, 또는 2이며;

[0292] m은 0, 1, 또는 2이고;

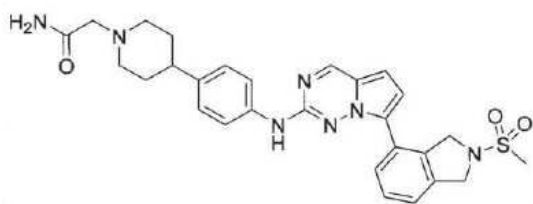
[0293] 여기서 화합물은



[0294]



[0295]



[0296]

이 아니다.

[0297] [00145] 구체예에서, Z^2 는 N이고 Z^1 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

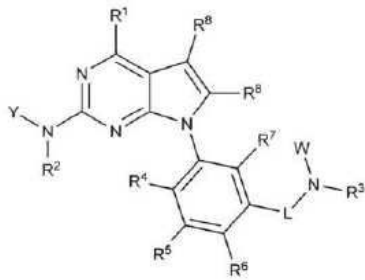
[0298] [00146] 구체예에서, Z^1 은 N이고 Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0299] [00147] 구체예에서, Z^1 및 Z^3 은 각각 N이고, Z^2 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0300] [00148] 구체예에서, Z^1 및 Z^4 는 각각 N이고, 및 Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 C 또는 CR⁸이다.

[0301] [00149] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다.

[0302] [화학식 II]



[0303]

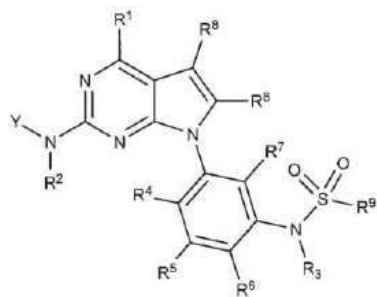
[0304] [00150] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0305] [00151] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알킬이다.

[0306] [00152] 구체예에서, L은 결합이다.

[0307] [00153] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 구조를 갖는다:

[0308] [화학식 III]



[0309]

[0310] [00154] 구체예에서, R^2 및 R^3 은 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0311] [00155] 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

[0312] [00156] 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이다.

[0313] [00157] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성한다.

[0314] [00158] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원 고리를 형성한다.

[0315] [00159] 구체예에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

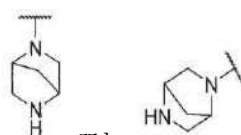
[0316] [00160] 구체예에서, R^{11} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 할로겐이다.



[0317] [00161] 구체예에서, Y는 Y^1 이다.

[0318] [00162] 구체예에서, Ru, R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0319] [00163] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이다.

[0320] [00164] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.



[0321] [00165] 구체예에서, 헤테로사이클릴은  또는 로부터 선택되고, 이들 중 각각은 R^{15} 로 임의 치환

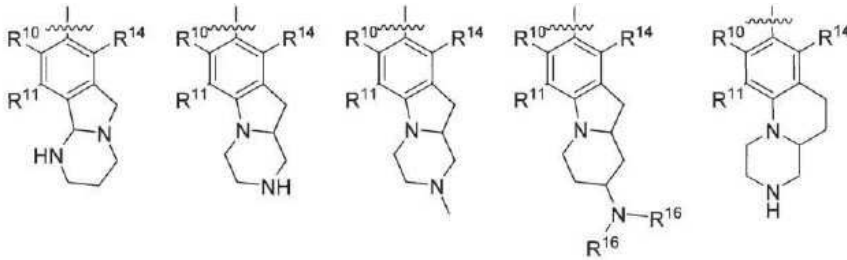
된다.

[0322] [00166] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

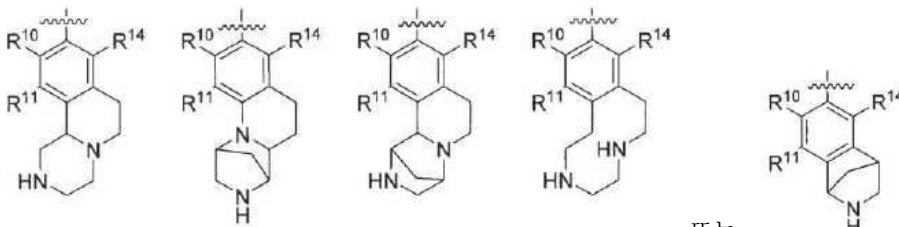
[0323] [00167] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0324] [00168] 구체예에서, 여기서 Y는 Y^2 이다.

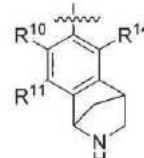
[0325] [00169] 구체예에서, Y^2 는:



[0326]

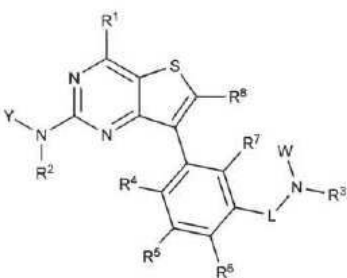


[0327]

또는 로부터 선택되고, 이들 중 각각은 R^{15} 로 임의의 치환되고; 및 R^{16} 은 H 또는 C_1 - C_3 알킬이다.

[0328] [00170] 구체예에서, R^9 는 각각 임의의 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬이다.

[0329] [00171] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



[0330]

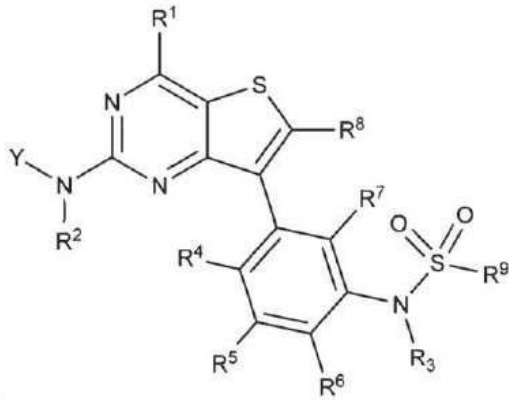
[0331] [00172] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0332] [00173] 구체예에서, R^9 는 각각 임의의 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬이다.

[0333] [00174] 구체예에서, L은 결합이다.

[0334] [00175] 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:

[0335] [화학식 V]



[0336]

[0337]

[00176] 구체예에서, R^2 및 R^3 은 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다. 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다. 구체예에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

[0338]

[00177] 구체예에서, R^{11} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 할로젠이다. 구체예에서, Y는 Y^1 이다. 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다. 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린이다. 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.

[0339]

[00178] 구체예에서, 헤테로사이클릴은  또는 로부터 선택되고, 이중 각각은 R^{15} 로 임의 치환된다.

[0340]

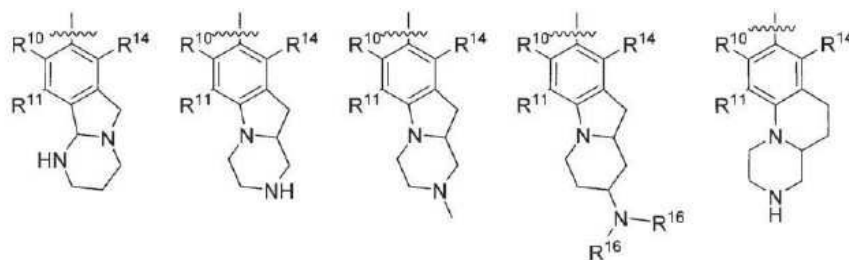
[00179] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$, 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0341]

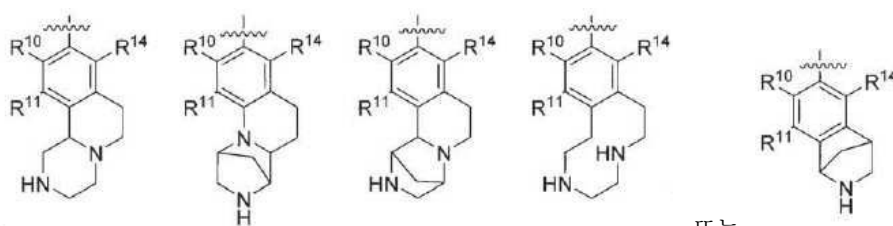
[00180] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0342]

[00181] 구체예에서, Y는 Y^2 이다. 구체예에서, Y^2 는:



[0343]



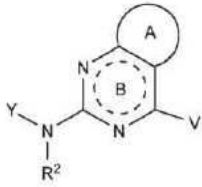
[0344]

또는 로부터 선택되고, 이들 중 각각은 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0345] R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0346] [00182] 구체예에서, 개시내용은 화학식 X'에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0347] [화학식 X']

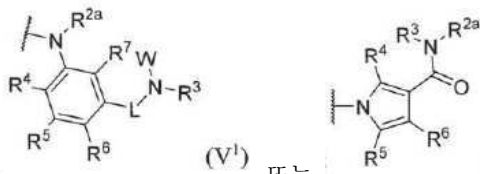


[0348]

[0349] 여기서:

[0350] 고리 A는 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 카보사이클릴로부터 선택된 5- 또는 6-원 고리이고;

[0351] 고리 A 및 고리 G는 각각 방향족이며;



[0352] V는 (V¹) 또는 (V²) 이고;

[0353] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0354] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이고;

[0355] R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며;

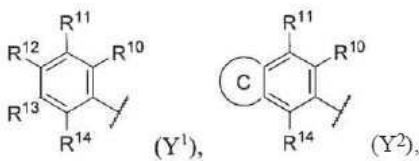
[0356] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0357] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이거나;

[0358] 대안적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성하며;

[0359] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이고;

[0360] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이며, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되며;

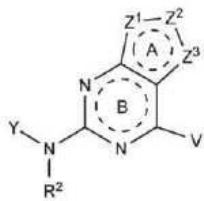


[0361] Y는 (Y¹), (Y²), $-M$ -카보사이클릴(Y5), 또는 $-M$ -헤테로사이클릴(Y6)로부터 선택되고; Y¹ 및 Y²에서, R^{10} 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

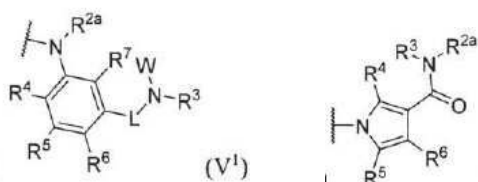
[0362] Y¹에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0363] Y²에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

- [0364] Y^2 에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이며, 여기서 고리 C는 R^{15} 로 임의 치환되고;
- [0365] Y^5 에서, 카보사이클은 하나 이상의 R^{20} 으로 임의 치환된 단일고리 또는 이중고리 고리이며;
- [0366] Y^6 에서, 헤테로고리는 O, S, 또는 N으로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하고, 하나 이상의 R^{20} 으로 임의 치환된 단일고리 또는 이중고리 고리이고;
- [0367] R^{20} 은 각각 H, 할로젠, 하이드록실, 알킬, 또는 옥소 CN, $-C(O)NR^aR^b$, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴이며;
- [0368] Y^5 및 Y^6 에서, M은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;
- [0369] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며;
- [0370] R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0371] R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이며;
- [0372] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되고;
- [0373] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)-알킬$, $-C(O)OR^a$; $-NR^aC(O)-알킬$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$; 또는 $-S(O)_n-알킬$ 이며,
- [0374] n은 0, 1, 또는 2이고;
- [0375] m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0376] [00183] 구체예에서, 화합물은 화학식 X에 따른 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다;
- [0377] [화학식 X]



- [0378] .
- [0379] 여기서:
- [0380] Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S, N 또는 CR^8 이고, 단 Z^1 , Z^2 또는 Z^3 중 적어도 하나는 N 또는 S이고 Z^1 , Z^2 또는 Z^3 중 최대 2개는 N 또는 S이며;
- [0381] 고리 A 및 고리 B는 각각 방향족이고;



- [0382] V는 (V1) 또는 (V2)이며;
- [0383] L은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0384] W는 $-S(O)_mR^9$, $-P(O)_2R^9$, 또는 $-P(=S)_2R^9$ 이며;

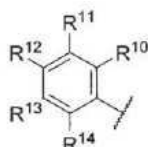
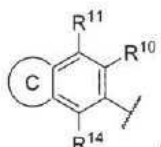
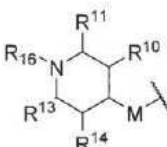
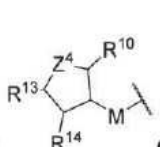
[0385] R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0386] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이며;

[0387] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이거나; 대안적으로, R^6 및 R^3 은 함께 또는 R^7 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리이고;

[0388] R^8 은 H, 할로젠, 또는 알킬이며;

[0389] R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 할로젠 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되고;

[0390] Y는  (Y¹),  (Y²),  (Y³), 또는  (Y⁴)로부터 선택되며;

[0391] Y¹ 및 Y²에서, R^{10} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0392] Y¹에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이거나;

[0393] Y²에서, R^{11} 은 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0394] Y²에서, 고리 C는 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 단일고리, 이중고리, 또는 삼중고리 5- 내지 12-원 헤테로고리이고, 여기서 고리 C는 R^{15} 로 임의 치환되며;

[0395] Y³에서, R^{10} , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0396] Y³에서, R^{16} 은 H 또는 알킬이며;

[0397] Y⁴에서, R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, 할로젠, 하이드록실 또는 알킬이고;

[0398] Y⁴에서, Z^4 는 NR^a 또는 O이며;

[0399] Y³ 및 Y⁴에서, M은 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0400] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이며;

[0401] R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0402] R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이며;

[0403] 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되고;

[0404] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)-알킬$, $-C(O)OR^a$; $-NR^aC(O)-알킬$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$; 또는 $-S(O)_n-알킬$ 이고,

[0405] n은 0, 1, 또는 2이며;

[0406] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0407] [00184] 구체예에서, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 S 또는 CR^8 이고, 여기서 Z^1 , Z^2 또는 Z^3 중 정확하게 하나는 S이다.

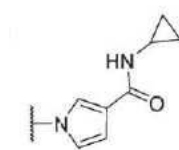
[0408] [00185] 구체예에서, Z^1 은 S이다.

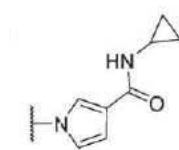
[0409] [00186] 구체예에서, Z^3 은 S이다.

[0410] [00187] 구체예에서, V는 V^2 이다.

[0411] [00188] 구체예에서, R^{2a} 는 H이고 R^3 은 알킬이다.

[0412] [00189] 구체예에서, R^{2a} 는 H이고 R^3 은 C_3 - C_6 사이클로알킬이다.



[0413] [00190] 구체예에서, V는  이다.

[0414] [00191] 구체예에서, V는 V^1 이다.

[0415] [00192] 구체예에서, W는 $-S(O)_2R^9$ 이다.

[0416] [00193] 구체예에서, R^9 는 각각 임의 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 알킬이다.

[0417] [00194] 구체예에서, L은 결합이다.

[0418] [00195] 구체예에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

[0419] [00196] 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

[0420] [00197] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된, 불포화된, 또는 부분 포화된, 5- 또는 6-원 고리를 형성한다.

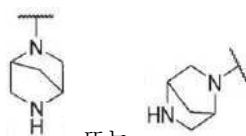
[0421] [00198] 구체예에서, R^6 및 R^3 은 함께 포화된 5-원 고리이다.


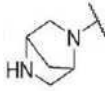
[0422] [00199] 구체예에서, Y는 Y^1 이다.

[0423] [00200] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 임의 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0424] [00201] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 각각 임의 치환된, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴린, 테트라하이드로피란, 티안, 또는 티오모르폴린으로부터 선택된다.

[0425] [00202] 구체예에서, 헤테로사이클릴은 바이사이클이다.



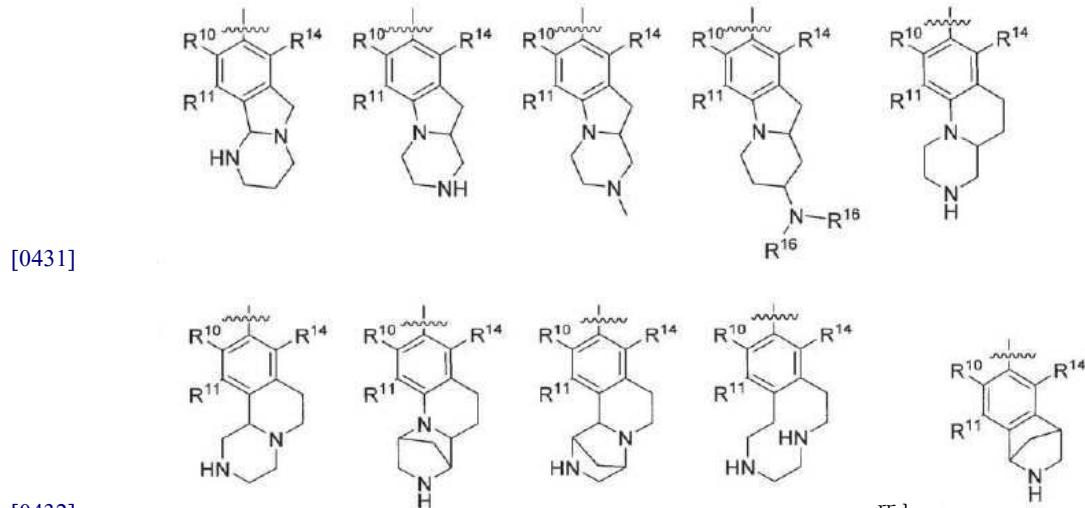
[0426] [00203] 구체예에서, 헤테로사이클릴은  또는 로부터 선택되고, 이중 하나는 R^{15} 로 임의 치환된다.

[0427] [00204] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$, $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b , 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이다.

[0428] [00205] 구체예에서, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 $-NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- $-NR^aR^b$ 이다.

[0429] [00206] 구체예에서, Y는 Y^2 이다.

[0430] [00207] 구체예에서, Y^2 는:



[0432] 또는 로부터 선택되고; 이들 각 작은 R^{15} 로 임의 치환되고; R^{16} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0433] [00208] 구체예에서, Y는 Y^3 이다.

[0434] [00209] 구체예에서, R^{10} , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

[0435] [00210] 구체예에서, R^{16} 은 H 또는 메틸이다.

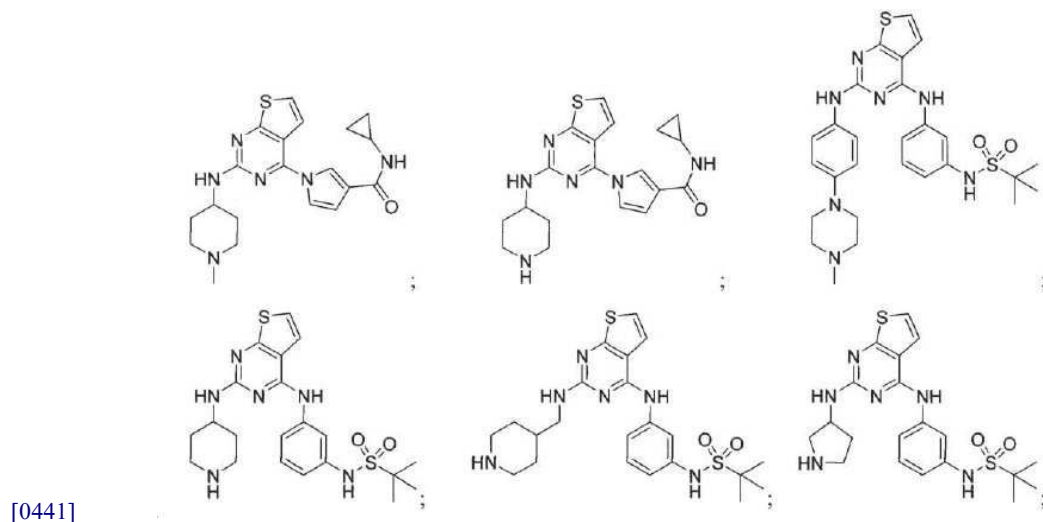
[0436] [00211] 구체예에서, M은 $-CH_2-$ 이다.

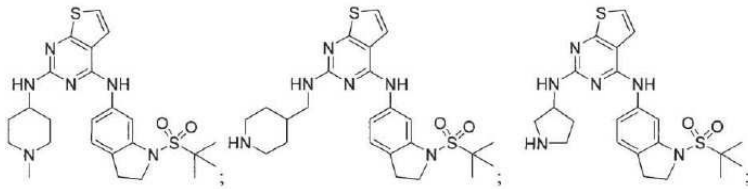
[0437] [00212] 구체예에서, Y는 Y^4 이다.

[0438] [00213] 구체예에서, R^{10} , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H이다.

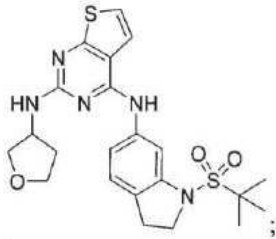
[0439] [00214] 구체예에서, Z^4 는 NH 또는 NCH_3 이다.

[0440] [00215] 구체예에서, 화합물은:

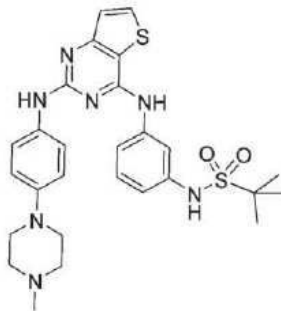




[0442] 또는



[0443] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.



[0444] [00216] 구체예에서, 화합물은 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다.

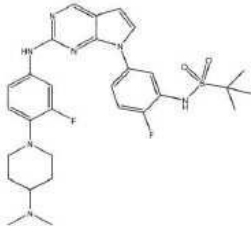
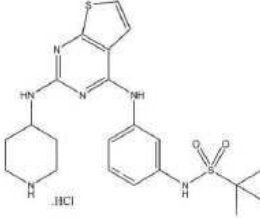
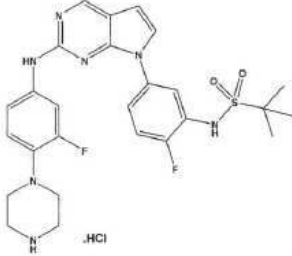
[0445] [00217] 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 약 $20\mu\text{M}$ 이하, $10\mu\text{M}$ 이하, 약 $5\mu\text{M}$ 이하, 약 $1\mu\text{M}$ 이하, 또는 약 $0.1\mu\text{M}$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 BRD4-억제 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, 약 $0.1\mu\text{M}$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 BRD4-억제 활성을 지닌 화합물은 화학식 IV에 따른 구조를 가질 수 있다.

[0446] [00218] 일부 구체예에서, 약 $0.1\mu\text{M}$ 이하의 IC_{50} 에 상응하는 BRD4-억제 활성을 지닌 화합물은 표 1의 화합물을 포함할 수 있다:

표 1

구조	BRD4 IC_{50} (μM)
	0.094

[0447]

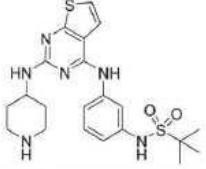
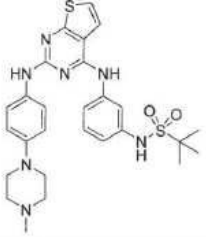
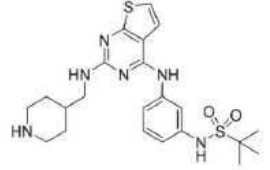
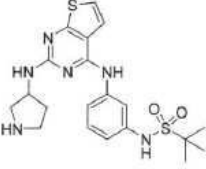
구조	BRD4 IC50 (μ M)
	0.063
	0.094
	0.006

[0448]

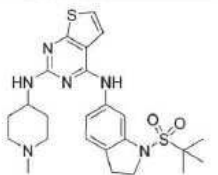
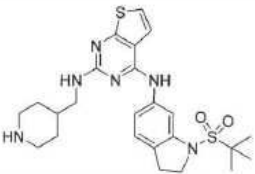
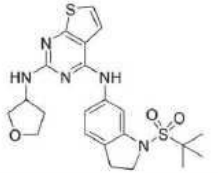
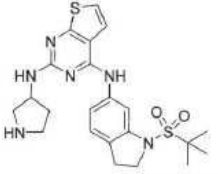
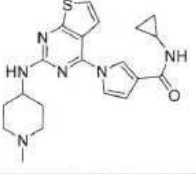
[0449]

[00219] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 BRD4-억제 활성을 나타내지만, JAK2 타이로신 키나제에 대해 불활성이거나 이에 대해 무시할만한 억제를 나타낸다. 이러한 구체예에서, 화합물은 표 2의 화합물을 포함할 수 있다.

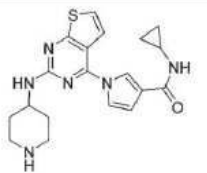
표 2

구조	BRD4 IC50 (μM)
	0.094
	0.388
	1.2
	1.7

[0450]

구조	BRD4 IC50 (μM)
	0.16
	1.0
	3.2
	2.6
	0.450

[0451]

구조	BRD4 IC50 (μM)
	0.399

[0452]

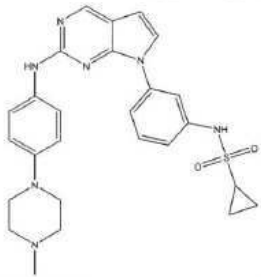
[0453]

[00220] 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 약 5 μM 이하, 약 1.0 μM 이하, 약 0.1 μM 이하, 약 0.01 μM 이하, 약 0.005 μM 이하, 또는 약 0.001 μM 이하의 IC50에 상응하는 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, 약 0.005 μM 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 지닌 화합물은 화학식 III에 상응하는 구조를 가질 수 있다.

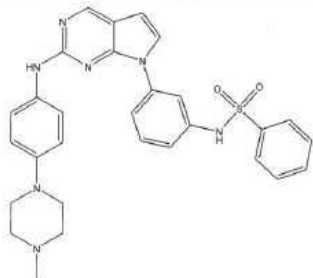
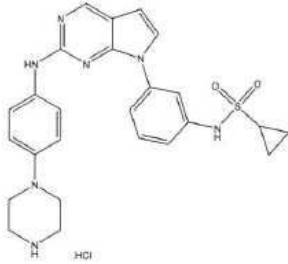
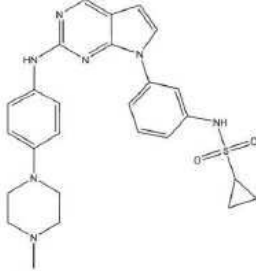
[0454]

[00221] 구체적인 구체예에서, 약 0.005 μM 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 지닌 화합물은 다음의 표 3의 화합물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다:

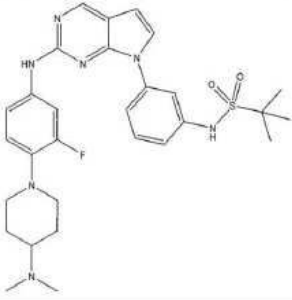
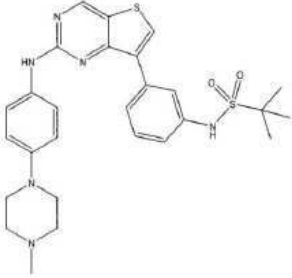
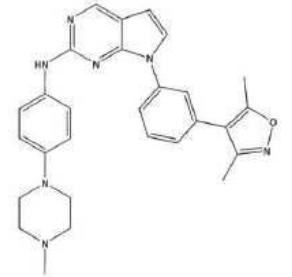
표 3

구조	JAK2 IC50 (μM)
	0.0025

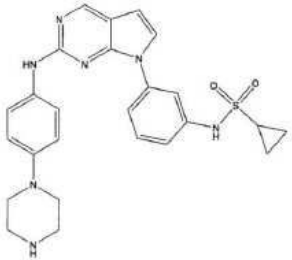
[0455]

구조	JAK2 IC50 (μM)
	0.003
	0.002
	0.0043

[0456]

구조	JAK2 IC ₅₀ (μM)
	0.0044
	0.0048
	0.003

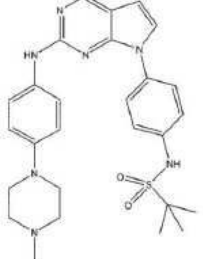
[0457]

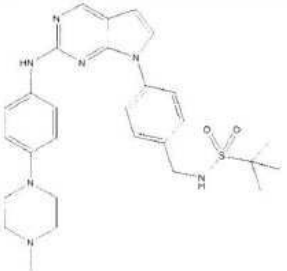
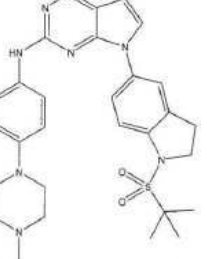
구조	JAK2 IC ₅₀ (μM)
	0.005

[0458]

[0459] [00222] 다른 구체적인 구체예에서, 약 0.001 μM 이하의 IC₅₀에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는 화합물은 표 4의 화합물을 포함할 수 있다.

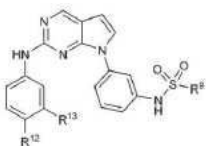
표 4

구조	JAK2 IC50 (μM)
	0.0007 μM

구조	JAK2 IC50 (μM)
	0.00018 μM
	0.0006 μM

[00223] 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 약 10 μM 이하의 IC50에 상응하는 BRD4-억제 활성 및 약 1.0 μM 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성, 또는 약 5 μM 이하의 IC50에 상응하는 BRD4-억제 활성 및 약 0.1 μM 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성, 또는 약 1 μM 이하의 IC50에 상응하는 BRD4-억제 활성 및 0.01 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는다. 일부 구체예에서, 약 1.0 μM 이하의 IC50에 상응하는 BRD4-억제 활성 및 약 0.005 이하의 IC50에 상응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 갖는 화합물은 화학식 VI에 따른 구조를 가질 수 있다:

[화학식 VI]



여기서:

R^9 는 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 사이클로알킬 및 아릴은 수소 또는 알킬 중 하나 이상으로 임의 치환되고;

R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$,

$-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$, $-NR^aR^b$, $-NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 또는 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -알킬렌- NR^aR^b 이며;

[0468] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬이고;

[0469] R^c 는 H, 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이며;

[0470] R^d 는 알킬, $-알킬-NR^aR^b$, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0471] 여기서:

[0472] R^{12} , R^c , 및 R^d 내의 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 R^{15} 로 임의 치환되고;

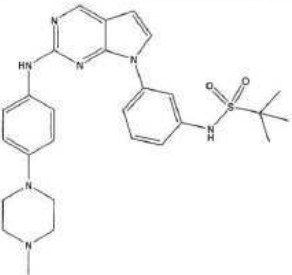
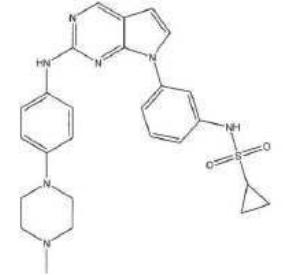
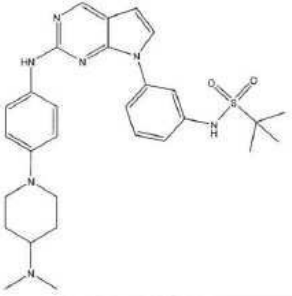
[0473] R^{15} 는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알킬하이드록실, 옥소, $-C(O)-알킬$, $-C(O)OR^a$; $-NR^aC(O)-알킬$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$; 또는 $-S(O)_n-알킬$ 이며,

[0474] n은 0, 1, 또는 2이고;

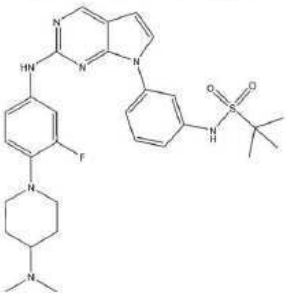
[0475] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0476] [00224] 구체적인 구체예에서, $1.0 \mu M$ 이하의 IC50에 반응하는 BRD4-억제 활성 및 $0.005 \mu M$ 이하의 IC50에 반응하는 JAK2 타이로신 키나제 억제 활성을 가진 화합물은 표 5의 화합물을 포함할 수 있다.

표 5

구조	BRD4 IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)
	0.22	0.0074
	0.355	0.0025
	0.173	0.0073

[0477]

구조	BRD4 IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)
	0.131	0.003

[0478]

[0479]

[00225] 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 여기 첨부된 표 6으로부터의 화합물 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0480]

약학적 조성물 및 제형

[0481]

[00226] 구체예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 브로모도메인, 예컨대, BRDT, BRD2, BRD3, 또는 BRD4 상의 브로모도메인의 활성을 억제하는 약학적 조성물을 제공한다. 구체예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 야누스 키나제(Janus kinase), 예컨대, JAK1, JAK2, 또는 JAK3의 활성을 억제하는 약학적 조성물을 제공한다. 구체예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 브로모도메인의 활성 및 적어도 하나의 야누스 키나제의 활성을 억제하는 약학적 조성물을 제공한다. 특수한 구체예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 BRD4의 활성 및 JAK2 타이로신 키나제의 활성을 억제한다.

[0482]

[00227] 일 구체예에서, 약학적 조성물은 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 적어도 하나의 브로모도메인, 예컨대, BRDT, BRD2, BRD3, 또는 BRD4 상의 브로모도메인의 활성을 억제한다. 다른 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 적어도 하나의 야누스 타이로신 키나제의 활성을 억제한다. 다른 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 BRD4 활성 및 JAK2 타이로신 키나제 활성의 이중 억제제이다.

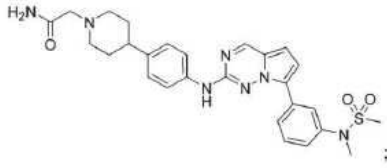
[0483]

[00228] 본 개시내용의 일 구체예에서, 약학적 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

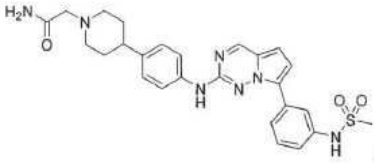
[0484]

[00229] 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 1로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 다른 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 2로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 여전히 다른 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 여전히 다른 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 4로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 여전히 다른 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 5로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 여전히 구체적인 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 표 6으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

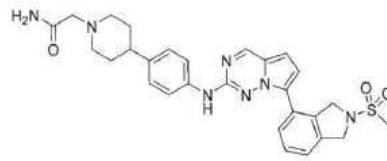
[0485] [00230] 일 구체예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은:



[0486]



[0487]



[0488]

를 함유하지 않는다.

[0489]

[00231] 일 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 치료학적 활성제를 포함한다. 일 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료학적 활성제는 암 치료용으로 유용한 치료제로부터 선택된다.

[0490]

[00232] 본 개시내용의 추가의 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제 (adjuvant)를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 약학적으로 허용가능한 부형제 및 보조제는 다양한 목적을 위해 조성물 또는 제형에 첨가된다. 다른 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 약학적으로 허용가능한 부형제, 결합제, 및/또는 희석제를 포함한다. 일 구체예에서, 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토즈, 아밀라제, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로즈 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0491]

[00233] 특정의 구체예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 이들의 분야에서 확립된 사용 수준에서 약학적 조성물 속에 통상적으로 발견된 다른 부가 성분을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 약학적 조성물은 추가의, 혼화성의, 약학적으로 활성인 물질, 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 소염제를 함유할 수 있거나, 본 발명의 조성물의 다양한 용량형을 물리적으로 제형화하는데 유용한 추가의 물질, 예컨대, 염료, 풍미제, 방부제, 항산화제, 유백화제(opacifier), 증점제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 물질은, 첨가되는 경우, 본 발명의 조성물 속의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해하지 않아야 한다. 제형은 멸균될 수 있고, 경우에 따라, 제형의 올리고뉴클레오타이드(들)과 유해하게 상호작용하지 않는, 보조제, 예컨대, 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충액, 착색제, 풍미제 및/또는 방향족 물질과 혼합될 수 있다.

[0492]

[00234] 본 개시내용의 목적을 위해, 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 매개체 (vehicle)를 함유하는 제형으로 경구, 비경구, 흡입 분무에 의해, 국소, 또는 직장을 포함하는 다양한 수단에 의한 투여용으로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 비경구는 다양한 주입 기술을 사용한 피하, 정맥내, 근육내, 및 동맥내 주사를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 동맥내 및 정맥내 주사는 카테터 (catheter)를 통한 투여를 포함한다.

[0493]

[00235] 본원에 개시된 화합물은 목적한 투여 경로를 위해 채택된 통상의 과정에 따라 제형화될 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 화합물은 현탁제, 액제 또는 유성 또는 수성 매개체 속의 유제로서의 형태를 취할 수 있으며 제형화제, 예컨대, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 또한 이식 또는 주사용 제제로서 제형화될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예컨

대, 허용가능한 기름 속의 유제로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체(예컨대, 난용성 염)으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 매개체, 예컨대, 멸균 발열원이 없는 물로 구성시키기 위한 분말형일 수 있다. 이러한 각각의 투여 방법에 적합한 제형은 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA에서 찾을 수 있다.

[0494] [00236] 특정의 구체예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분쇄(levigating), 유화, 캡슐화, 인트래핑(entraping) 또는 타정 공정을 포함하나, 이에 한정되지 않는 공지된 기술을 사용하여 제조한다.

[0495] [00237] 일 구체예에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 본원에 개시된, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 담체는 당해 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있으며, 약 0.01 내지 약 0.1M 및 바람직하게는 0.05M의 인산염 완충액 또는 0.8% 염수를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 약학적으로 허용가능한 담체는 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 및 유액일 수 있다. 본 출원에서 사용하기에 적합한 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 기름, 예컨대, 올리브유, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0496] [00238] 본 출원에서 사용하기에 적합한 수성 담체는 물, 에탄올, 알코올성/수성 용액, 글리세롤, 유화액 또는 현탁액, 예컨대, 염수 및 완충 매질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 경구 담체는 엘릭시르(elixir), 시럽제, 캡슐제, 정제 등일 수 있다.

[0497] [00239] 본 출원에서 사용하기 적합한 액체 담체는 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 엘릭시르제 및 가압 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 활성 성분은 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예컨대, 물, 유기 용매, 이들 둘 다의 혼합물 또는 약학적으로 허용가능한 기름 또는 지방 속에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 액체 담체는 다른 적합한 약학적 첨가제, 예컨대, 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 풍미제, 현탁화제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제를 함유할 수 있다.

[0498] [00240] 본 출원에서 사용하기에 적합한 액체 담체는 물(부분적으로 상기와 같은 첨가제, 예컨대, 셀룰로즈 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액), 알코올(1가 알코올 및 다가 알코올, 예컨대, 글리세롤 포함) 및 이들의 유도체, 및 기름(예컨대, 분획화된 코코넛기름 및 땅콩기름)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 비경구 투여의 경우, 담체는 또한 유성 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트를 포함할 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여용 화합물을 포함하는 멸균 액체형으로 유용하다. 본원에 개시된 가압 화합물용 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다.

[0499] [00241] 본 출원에서 사용하기에 적합한 고체 담체는 불활성 물질, 예컨대, 락토즈, 전분, 글루코즈, 메틸-셀룰로즈, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 만니톨 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 고체 담체는 또한 풍미제, 윤활제, 가용화제, 현탁화제, 충전제, 활주제, 압착 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 작용하는 하나 이상의 물질을 추가로 포함할 수 있다. 분말에서, 담체는 미분된 활성 화합물과 혼합된 상태의 미분 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 화합물은 적합한 비율로 필수적인 압축 특성을 가진 담체와 혼합되어 목적인 유형 및 크기로 압축된다. 산제 및 정제는 바람직하게는 99% 이하의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 고체 담체는, 예를 들면, 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토즈, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 저 융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계 속에서 임의로 결합제(예컨대, 포비돈, 젤라틴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교-결합된 포비돈, 가교-결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈) 계면 활성 또는 분산제와 임의로 혼합된, 활성 성분을 자유 유동 형태, 예컨대, 산제 또는 과립제로 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계 속에서 성형함으로써 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 스코어(score)되고 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 목적인 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율로 사용하여, 내부의 활성 성분의 지연되거나 조절된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제는 임의로 장 코팅(enteric coating)과 함께 제공되어, 위보다는 장의 부위내에서 방출을 제공할 수 있다.

- [0500] [00242] 본 출원에서 사용하기에 적합한 비경구 담체는 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로즈(Ringer's dextrose), 텍스트로즈 및 염화나트륨, 락테이트화된 링거 및 고정유(fixed oil)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 정맥 내 담체는 유액 및 영양 보충제, 전해질 보충제, 예컨대, 링거 텍스트로즈 등에 기반한 것을 포함한다. 방부제 및 다른 첨가제, 예컨대, 예를 들면, 향미생물제, 향산화제, 킬레이팅제, 불활성 가스 등이 또한 존재할 수 있다.
- [0501] [00243] 본원에서 사용하기에 적합한 담체는 당해 분야에 공지된 통상의 기술을 사용하여 봉해제, 희석제, 과립 화제, 윤활제, 결합제 등과 필요할 경우 혼합될 수 있다. 담체는 또한 당해 분야에 일반적으로 알려진 바와 같이, 화합물과 유해하게 반응하지 않는 방법을 사용하여 멸균시킬 수 있다.
- [0502] [00244] 희석제를 본 발명의 제형에 첨가할 수 있다. 희석제는 고체 약학적 조성물 및/또는 조합물의 용적(bulk)을 증가시키며, 조성물 및/또는 조합물을 함유하는 약학적 용량형을 환자 및 보호자가 취급하기에 보다 용이하도록 할 수 있다. 고체 조성물 및/또는 조합물용 희석제는, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로즈(예컨대, AVICEL), 초미립자 셀룰로즈, 락토즈, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 이염기성 인산칼슘 이수화물, 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예컨대, EUDRAGIT®), 염화칼륨, 분말화된 셀룰로즈, 염화나트륨, 소르비톨, 및 활석을 포함한다.
- [0503] [00245] 추가의 구체예는 약학적 제형에 관한 것이며, 여기서 제형은 고체, 산제, 액제 및 겔제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 고체(예컨대, 산제, 정제, 캡셀제, 과립제 및/또는 응집물)이다. 특정의 이러한 구체예에서, 고체 약학적 조성물은 당해 분야에 공지된 하나 이상의 성분, 예컨대, 이에 한정되지 않는, 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제를 포함한다.
- [0504] [00246] 용량형, 예를 들면, 정제로 압축된 고체 약학적 조성물은 이의 기능이 활성 성분을 결합시키는 것을 돕는 것을 포함하는 부형제 및 다른 부형제를 압축후 함께 포함할 수 있다. 고체 약학적 조성물 및/또는 조합물용 결합제는 아카시아, 알긴산, 카보머(예컨대, 카보폴), 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 텍스트린, 에틸 셀룰로즈, 젤라틴, 구아검, 검 트라가칸트, 수소화된 식물성 기름, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈(예컨대, KLUCEL), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈(예컨대, METHOCEL), 액체 글루코즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 메틸셀룰로즈, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예컨대, KOLLIDON, PLASDONE), 예비젤라틴화된 전분, 알긴산나트륨, 및 전분을 포함한다.
- [0505] [00247] 환자의 위 속에서 압축된 고체 약학적 조성물의 용해 속도는 봉해제를 조성물 및/또는 조합물에 첨가함으로써 증가시킬 수 있다. 봉해제는 알긴산, 카복시메틸셀룰로즈 칼슘, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨(예컨대, AC-DI-SOL 및 PRIMELLOSE), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈(예컨대, OLLIDON 및 POLYP LASDONE), 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로즈, 미세결정성 셀룰로즈, 폴라크틸린 칼슘, 분말화된 셀룰로즈, 예비젤라틴화된 전분, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트(예컨대, EXPLOTAB), 감자 전분, 및 전분을 포함한다.
- [0506] [00248] 활주제를 첨가하여 비-압축된 고체 조성물 및/또는 조합물의 유동성을 증진시키고 투여 정확도를 증진시킬 수 있다. 활주제로서 작용할 수 있는 부형제는 콜로이드성 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말화된 셀룰로즈, 전분, 활석, 및 삼염기성 인산칼슘을 포함한다.
- [0507] [00249] 정제와 같은 용량형은 분말화된 조성물을 압축시켜 제조하는 경우, 조성물은 펀치(punch) 및 다이(dy e)로부터의 압력에 적용된다. 일부 부형제 및 활성 성분은 펀치 및 다이의 표면에 부착하는 경향을 가지며, 이는 생성물이 피팅(pitting) 및 다른 표면 불규칙성을 갖도록 할 수 있다. 윤활제를 조성물 및/또는 조합물에 가하여 염료로부터 생성물의 부착을 감소시키고 이의 방출을 용이하게 할 수 있다. 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 기름, 광유(mineral oil), 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 활석, 및 스테아르산아연을 포함한다.
- [0508] [00250] 풍미제 및 풍미 향상제는 용량형이 환자에 보다 입에 맞도록 한다. 본 발명의 조성물 및/또는 조합물에 포함될 수 있는 약학적 생성물에 대한 일반적인 풍미제 및 풍미 향상제는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨, 및 타르타르산을 포함한다.
- [0509] [00251] 고체 및 액체 조성물은 또한 임의의 약학적으로 허용가능한 착색제를 사용하여 염색함으로써 이들의 외

관을 향상시키고 그리고/또는 생성물 및 단위 투여량 수준의 환자 확인을 가능하게 할 수 있다.

- [0510] [00252] 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 액체(예컨대, 현탁제, 엘릭서르제 및/또는 액제)이다. 특정의 이러한 구체예에서, 액체 약학적 조성물은 당해 분야에 공지된 성분, 예컨대, 이에 한정되지 않는, 물, 글리콜, 기름, 알코올, 팜미제, 방부제, 및 착색제를 사용하여 제조된다.
- [0511] [00253] 액체 약학적 조성물은 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 임의의 다른 고체 부형제를 사용하여 제조할 수 있으며, 여기서 성분은 액체 담체, 예컨대, 물, 식물성 기름, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 또는 글리세린 속에 용해되거나 현탁된다.
- [0512] [00254] 예를 들면, 비경구 투여용 제형은 일반적인 부형제로서 멸균 수 또는 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 기원의 기름, 수소화된 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 특히, 생적합성, 생분해성 락타이드 중합체, 락타이드/글리콜라이드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체는 활성 화합물의 방출을 제어하기 위한 유용한 부형제일 수 있다. 다른 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식가능한 주입 시스템, 및 리포솜을 포함한다. 흡입 투여용 제형은 부형제로서, 예를 들면, 락토스를 함유하거나, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌-9-아우틸 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트, 또는 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 비강 점적제 형태의 투여용, 또는 비강으로 적용될 겔제로서 유성 용액을 함유한다. 비경구 투여용 제형은 또한 볼내 투여용 글리코콜레이트, 직장 투여용 메톡시살리실레이트, 또는 질 투여용 시트르산을 포함할 수 있다.
- [0513] [00255] 액체 약학적 조성물은 유화제를 함유함으로써 조성물 및/또는 조합물 전체에 액체 담체 속에 용해되지 않는 활성 성분 또는 다른 부형제를 균일하게 분산시킬 수 있다. 본 발명의 액체 조성물 및/또는 조합물 속에서 유용할 수 있는 유화제는 예를 들면, 젤라틴, 난황, 카제인, 콜레스테롤, 아카시아, 진두발(chondrus), 펙틴, 메틸 셀룰로즈, 카보머, 세토스테아릴 알코올, 및 세틸 알코올을 포함한다.
- [0514] [00256] 액체 약학적 조성물은 또한 생성물의 구강-느낌을 증진시키고/시키거나 위장관의 라이닝(lining)을 코팅하기 위한 점도 향상제를 함유할 수 있다. 이러한 제제는 아카시아, 알긴산 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸 셀룰로즈 칼슘 또는 나트륨, 세토스테아릴 알코올, 메틸 셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 젤라틴 구아 검, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 말토덱스트린, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분 트라가칸트, 및 트산탄 검을 포함한다.
- [0515] [00257] 감미제, 예컨대, 아스파탐, 락토즈, 소르비톨, 사카린, 나트륨 사카린, 슈크로즈, 아스파탐, 프럭토즈, 만니톨, 및 전화 당(invert sugar)을 가하여 맛을 증진시킬 수 있다.
- [0516] [00258] 방부제 및 킬레이팅제, 예컨대, 알코올, 나트륨 벤조에이트, 부틸화된 하이드록실 톨루엔, 부틸화된 하이드록시아니솔, 및 에틸렌디아민 테트라아세트산을 섭취에 안전한 수준으로 첨가하여 저장 안전성을 증진시킬 수 있다.
- [0517] [00259] 액체 조성물은 또한 완충제, 예컨대, 글루콘산, 락트산, 시트르산 또는 아세트산, 글루콘산나트륨, 락트산나트륨, 시트르산나트륨, 또는 아세트산나트륨을 함유할 수 있다. 부형제 및 사용된 양의 선택은 당해 분야에서 표준 과정 및 참고 작업의 경험 및 고려를 기반으로 제형 과학자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0518] [00260] 일 구체예에서, 약학적 조성물은 주사(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내 등)에 의한 투여용으로 제조된다. 특정의 이러한 구체예에서, 약학적 조성물은 담체를 포함하고 수용액, 예컨대, 물 또는 생리학적으로 혼화성인 완충제, 예컨대, 헝크스 용액(Hanks's solution), 링거액(Ringer's solution), 또는 생리학적 염수 완충제 속에서 제형화된다. 특정의 구체예에서, 다른 성분이 포함된다(예컨대, 용해도를 보조하거나 방부제로서 제공되는 성분). 특정의 구체예에서, 주사가능한 현탁제는 적절한 액체 담체, 현탁화제 등을 사용하여 제조한다. 주사용의 특정의 약학적 조성물은 단위 용량형, 예컨대, 앰플(ampoule) 또는 다중 용량 용기 속에 제공된다. 주사용의 특정의 약학적 조성물은 유성 또는 수성 매개체 속의 현탁제, 액체 또는 유화제이며, 제형화제, 예컨대, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용의 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 특정의 용매는 친지성 용매 및 지방유, 예컨대, 참깨 기름, 합성 지방산 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 및 리포솜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 수성 주사 현탁제는 현탁제의 점도를 증가시키는 특정의 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨, 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 이러한 현탁제는 또한 적합한 안정화제 또는 약학적 제제의 용해도를 증가시켜 고농축된 액체의 제조를 허용하는 제제를 함

유할 수 있다.

- [0519] [00261] 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매, 예컨대, 1,3-부탄-디올 속의 액제 속의 멸균 주사가능한 액제 또는 현탁제일 수 있거나 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 매개체 및 용매 중에는 물, 링커액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 임의의 독하지 않은 고정유(bland fixed oil), 예컨대, 합성의 모노- 또는 디글리세라이드를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 주사가능물질의 제조시 사용할 수 있다. 정맥내 투여용 제형은 멸균 등장성 수성 완충액 속의 용액을 포함할 수 있다. 필요할 경우, 제형은 또한 가용화제 및 주사 부위에서 통증을 덜어주기 위한 국소 마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 단위 용량형 속에 별도로 또는 함께 혼합하여, 예를 들면, 활성제의 양을 나타내는 완전 밀폐된 용기, 예컨대, 앰플 또는 사세(sachet) 속의 무수 동결건조된 분말 또는 물이 없는 농축물로서 공급된다. 화합물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 약학적 등급의 물, 염수 또는 텍스트로즈/물을 함유하는 주입 병을 사용하여 제형 속에 분산될 수 있다. 화합물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균 수 또는 염수의 앰플이 제공됨으로써 성분이 투여 전에 혼합될 수 있다.
- [0520] [00262] 적합한 제형은 또한 항산화제, 완충제, 세균발육 정지제, 살세균성 항생제 및 의도된 수용체의 체액을 사용하여 제형을 등장성이 되도록 하는 용질; 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁제를 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 추가로 포함하며, 이는 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있다.
- [0521] [00263] 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 데포(depot) 제제로 제형화된다. 특정의 이러한 데포 제제는 대표적으로 비-데포 제제보다 더 오랫동안 작용하지 않는다. 특정의 구체예에서, 이러한 제제는 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 특정의 구체예에서, 데포 제제는 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 기름 속의 유화제) 또는 이온 교환 수지를 사용하거나, 난용성 유도체로서, 예를 들면, 난용성 염으로서 제조한다.
- [0522] [00264] 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템의 예는 리포솜 및 유화제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정의 전달 시스템은 특정의 약학적 조성물, 예컨대, 소수성 화합물을 포함하는 것을 제조하는데 유용하다. 특정의 구체예에서, 특정의 유기 용매, 예컨대, 디메틸설폭사이드가 사용된다.
- [0523] [00265] 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 공-용매 시스템을 포함한다. 특정의 이러한 공-용매 시스템은 예를 들면, 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 중합체, 및 수성 상을 포함한다. 특정의 구체예에서, 이러한 공-용매 시스템은 소수성 화합물에 사용된다. 이러한 공-용매 시스템의 비제한적 예는 VPD 공-용매 시스템이며, 이는 3%w/v의 벤질 알코올, 8%w/v의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80 및 65%w/v 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는 무수 에탄올의 용액인, 공-용매 시스템이다. 이러한 공-용매 시스템의 비율은 이들의 용해도 및 독성 특성을 유의적으로 변경시키지 않으면서 상당히 변할 수 있다. 또한, 공-용매 성분의 동일성은 변할 수 있다: 예를 들면, 다른 계면활성제가 폴리소르베이트 80 대신 사용될 수 있으며; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 변할 수 있으며; 다른 생적합성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 다른 당 또는 다당류가 텍스트로즈를 대체할 수 있다.
- [0524] [00266] 특정의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 지효성 시스템(sustained-release system)을 포함한다. 이러한 지효성 시스템의 비제한적 예는 고체 소수성 중합체의 반-투과성 매트릭스이다. 특정의 구체예에서, 지효성 시스템은 이들의 화학적 특성에 따라서 수 시간, 수 일, 수 주 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 약학적 제제를 방출할 수 있다.
- [0525] [00267] 본 개시내용의 적절한 약학적 조성물은 대상체에게 조성물의 임의의 임상적으로 허용가능한 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 조성물이 투여되는 방식은 부분적으로 원인 및/또는 위치에 의존적이다. 당해 분야의 기술자는 특정의 투여 경로의 장점을 인지할 것이다. 방법은 유효량의 제제 또는 화합물(또는 제제 또는 화합물을 포함하는 조성물)의 유효량을 투여함으로써 목적인 생물학적 반응, 예컨대, 치료될 상태, 예컨대, 종양학 및 신경학 장애의 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 완화시키거나 경감시키거나, 방지하는데 효과적인 양을 투여하는 것을 포함한다. 다양한 양태에서, 투여 경로는 전신계, 예컨대, 경구 또는 주사에 의한다. 제제 또는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 유도체는 경구적으로, 비강으로, 경피적으로, 폐로, 흡입으로, 볼내로, 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장으로, 홍막내로, 척추강내로, 문맥내로, 및 비경구적으로 투여된다. 대안적으로 또는 추가로, 투여 경로는 국소, 예컨대, 국부, 종양내 및 종양 주변이다. 일부 구체예에서, 화합물은 경구 투여된다.

- [0526] [00268] 특정의 구체예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제조된다. 특정의 이러한 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 조합함으로써 제형화된다. 특정의 이러한 담체는 제형화될 약학적 조성물이 대상체가 경구 섭취하기 위해 정제, 고리제, 당의정제, 캡셀제, 액제, 겔제, 시럽제, 슬러리제, 현탁제 등으로 제형화될 수 있다. 적합한 부형제는 충전제, 예컨대, 당, 예컨대, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨, 또는 소르비톨; 셀룰로즈 제제, 예컨대, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정의 구체예에서, 이러한 혼합물은 임의로 분쇄되며 보조제가 임의로 첨가된다. 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 정제 또는 당의정 코어를 수득하기 위해 형성된다. 특정의 구체예에서, 봉해제(예컨대, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar), 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 알긴산나트륨)를 가한다.
- [0527] [00269] 특정의 구체예에서, 당의정 코어는 코팅과 함께 제공된다. 특정의 이러한 구체예에서, 농축된 당 용액을 사용할 수 있으며, 이는 임의로 검 아라빅, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 가할 수 있다.
- [0528] [00270] 특정의 구체예에서, 경구 투여용 약학적 조성물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡셀제(push-fit capsule)이다. 특정의 이러한 푸쉬-핏 캡셀제는 하나 이상의 충전제, 예를 들면, 락토즈, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 활석 또는 스테아르산마그네슘 및, 임의로 안정화제와 혼합된 본 발명의 하나 이상의 약학적 제제를 포함한다. 특정의 구체예에서, 경구 투여용 약학적 조성물은 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의, 밀봉된 캡셀제이다. 특정의 연질 캡셀제에서, 본 발명의 하나 이상의 약학적 제제는 적합한 액체, 예컨대, 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 속에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정화제를 가할 수 있다.
- [0529] [00271] 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 볼내 투여용으로 제조된다. 특정의 이러한 약학적 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지제(lozenge)이다.
- [0530] [00272] 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 경점막 투여용으로 제조된다. 특정의 이러한 구체예에서, 침투될 장벽에 적절한 침투제를 제형 속에서 사용한다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0531] [00273] 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 흡입에 의한 투여용으로 제조된다. 흡입용의 특정의 이러한 약학적 조성물은 가압된 팩 또는 분무기(nebulizer) 속의 에어로졸 스프레이의 형태로 제조된다. 특정의 이러한 약학적 조성물은 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함한다. 가압된 에어로졸을 사용하는 특정의 구체예에서, 용량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 사용하여 측정할 수 있다. 특정의 구체예에서, 흡입기 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한 캡셀 및 카트리지(cartridge)가 제형화될 수 있다. 특정의 이러한 제형은 본 발명의 약학적 제제 및 적합한 분말 기재, 예컨대, 락토즈 또는 전분의 분말 혼합물을 포함한다.
- [0532] [00274] 다른 구체예에서 본 개시내용의 화합물은 정맥내 경로에 의해 투여된다. 추가의 구체예에서, 비경구 투여는 볼내 또는 주입에 의해 제공될 수 있다.
- [0533] [00275] 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 직장 투여용, 예컨대, 좌제 또는 정체 관장(retention enema)용으로 제조된다. 특정의 이러한 약학적 조성물은 공지된 성분, 예컨대, 코코아 버터 및/또는 다른 글리세라이드를 포함한다.
- [0534] [00276] 특정의 구체예에서, 약학적 조성물은 국소 투여용으로 제조된다. 특정의 이러한 약학적 조성물은 독하지 않은 습윤화 기재(bland moisturizing base), 예컨대, 연고제 또는 크림제를 포함한다. 예시적인 적합한 연고제 기재는 바셀린, 바셀린+휘발성 실리콘, 및 라놀린 및 유중수적형 유화제(water in oil emulsion)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 적합한 크림제 기재는 콜드크림 및 친수성 연고제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0535] [00277] 특정의 구체예에서, 치료학적 유효량은 질환의 증상을 예방하거나, 완화시키거나 경감시키거나 또는 치료되는 대상체의 생존을 연장시키는데 충분하다. 치료학적 유효량의 결정은 당해 분야의 기술자의 능력내에 있다.

- [0536] [00278] 특정의 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 전구약물(prodrug)로서 제형화된다. 특정의 구체예에서, 생체내(in vivo) 투여시, 전구약물은 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료학적으로 보다 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정의 구체예에서, 전구약물은 상응하는 활성형보다 투여하기에 보다 더 용이하므로 유용하다. 예를 들면, 특정의 예에서, 전구약물은 상응하는 활성형인 것 보다 더 생물이용성(예컨대, 경구 투여를 통해)일 수 있다. 특정의 예에서, 전구약물은 상응하는 활성형과 비교하여 증진된 용해도를 가질 수 있다. 특정의 구체예에서, 전구약물은 상응하는 활성 형태보다 거의 수용성이 아니다. 특정의 예에서, 이러한 전구약물은 세포 막을 가로지르는 보다 우수한 전달을 지니며, 여기서 수 용해도는 이동성에 중요하다. 특정의 구체예에서, 전구약물은 에스테르이다. 특정의 이러한 구체예에서, 에스테르는 투여시 카복실산으로 대사적으로 가수분해된다. 특정의 예에서, 카복실산 함유 화합물은 상응하는 활성형이다. 특정의 구체예에서, 전구약물은 산 그룹에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)를 포함한다. 특정의 이러한 구체예에서, 펩타이드는 투여시 분해되어 상응하는 활성형을 형성한다.
- [0537] [00279] 특정의 구체예에서, 전구약물은 약학적으로 활성인 화합물을 변형시켜 생산함으로써 활성 화합물이 생체내 투여시 재생되도록 할 것이다. 전구 약물을 설계하여 약물의 대사 안정성 또는 수송 특성을 변경시키거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 풍미를 증진시키거나 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경시킬 수 있다. 약력학적 공정 및 생체내 약물 대사의 지식으로 인하여, 당해 분야의 기술자는, 일단 약학적으로 활성인 화합물이 알려지면, 이러한 화합물의 전구약물을 설계할 수 있다(참고: 예컨대, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392).
- [0538] [00280] 다양한 양태에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 및/또는 표 6에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg의 체중(예컨대, 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 5mg/kg)에서 투여될 수 있다.
- [0539] [00281] 약학적으로 허용가능한 혼합물 속의 개시된 화합물의 농도는 수개의 인자, 예컨대, 투여될 화합물의 투여량, 사용된 화합물(들)의 약물동력학적 특징, 및 투여 경로에 의존하여 변할 것이다. 제제는 단일 용량 또는 반복된 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 이용하는 투여량 요법(dosage regimen)은 다양한 인자, 예컨대, 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용된 특수한 화합물 또는 이의 염에 따라 선택된다. 치료는 다수의 인자, 예를 들면, 환자의 전반적인 건강, 및 선택된 화합물(들)의 제형 및 투여 경로에 따라 매일 또는 더 자주 투여될 수 있다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 방지하거나, 거스르거나 정지하는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.
- [0540] [00282] 본 개시내용의 화합물 또는 약학적 조성물은 단일 또는 다수의 단위 용량형으로 제조되고/되거나 투여될 수 있다.
- [0541] 방법
- [0542] [00283] 본 개시내용은 적어도 하나의 브로모도메인, 예컨대, BRDT, BRD2, BRD3, 또는 BRD4에서 브로모도메인의 활성을 억제할 수 있는, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 적어도 하나의 야누스 키나제, 예컨대, JAK1, JAK2, 또는 JAK3의 타이로신 키나제 활성을 억제할 수 있는, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 적어도 하나의 브로모도메인(예컨대, 예를 들면, BRDT, BRD2, BRD3, 또는 BRD4에서 브로모도메인)의 활성 및 적어도 하나의 야누스 키나제(예컨대, JAK1, JAK2, 또는 JAK)의 타이로신 키나제 활성을 억제할 수 있는, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0543] [00284] 보다 특히, 본 개시내용은 BRD4 활성, JAK2 타이로신 키나제 활성, 또는 이의 조합을 억제할 수 있는, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다. 일 구체예에서, 화학식 I', I, II, III, IV, V, VI, X', 또는 X의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 BRD4 활성 및 JAK2 타이로신 키나제 활성 둘 다를 억제할 수 있다.
- [0544] [00285] 일 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 방광암, 뇌암, 유방암, 결장직장암, 경부암, 위장암, 비뇨생식

기암, 두경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 피부암, 및 고환암으로 이루어진 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

- [0545] [00286] 다른 구체예에서 암은 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, AIDS-관련 암, 카포시 육종(Kaposi Sarcoma), 림프종, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 어린이 특발성 기형종/(Childhood Atypical Teratoid)/횡문근양 종양, 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 어린이 담관암, 간의 방광암(Extrahepatic Bladder Cancer), 골암, 종양의 유원 육종 계열(Ewing Sarcoma Family of Tumors), 골육종 및 악성 섬유조직구종, 뇌줄기신경아교종, 뇌종양, 배아성 종양, 생식세포 종양, 두개인두종, 뇌실막종, 기관지 종양, 버킷 림프종(비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin Lymphoma)), 유암종, 알려지지 않은 원발성의 위장 암종, 심장(심) 종양, 림프종, 원발성, 경부암, 소아암, 성대종양, 만성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 척수증식성 신생물 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 유방 관상피내암(Ductal Carcinoma In Situ), 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유원 육종, 두개의 배아 세포 종양(Extracranial Germ Cell Tumor), 성선외생식세포 종양, 간의담도암, 눈암, 안구내 흑색종, 망막아종, 악성의, 골의 섬유조직구종, 및 골육종, 담낭암, 위(위장) 암, 위장 유암 종양, 위장 간질 종양, 생식선의 암(Extragenital Cancer), 난소암, 전립선 암, 임신영양막병, 신경교종, 뇌 줄기암(Brain Stem Cancer), 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포(간) 암, 조직구종, 랑게르한스 세포암, 호지킨 림프종(Hodgkin Lymphoma), 하인두암, 안구내 흑색종, 도세포종(Islet Cell Tumor), 신경내분비 췌장 종양, 카포시 육종, 신장암, 신장 세포암, 빌름스 종양(Wilms Tumor) 및 다른 어린이 신장 종양, 랑게르한스 세포조직구종(Langerhans Cell Histiocytosis), 후두암, 백혈병, 만성 림프구성 암, 만성 골수성 암, 모발 세포암, 입 및 경구암, 간암(원발성), 소엽 암종(Lobular Carcinoma In Situ: LCIS), 폐암, 비-소세포 세포암, 소 세포암, 림프종, 피하 T-세포(균상식육종 및 시자리 증후군(Sezary Syndrome)), 호지킨 암(Hodgkin Cancer), 비-호지킨 암(Non-Hodgkin Cancer), 고분자글로불린혈증, 발텐스트롬(Waldenstrom), 남성 유방암, 골의 악성 섬유조직구종 및 골육종, 흑색종, 안구내(눈) 암, 메르켈 세포암종(Merkel Cell Carcinoma), 중피종, 악성, 잠복 원발성의 전이성 평편 경부암(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary), NUT 유전자를 포함하는 정중선 관 암종(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene), 구강암, 다발성 내분비 종양형성 증후군, 다발 골수종/혈장 세포 신생물, 균상식육종, 척수형성이상증, 골수형성이상/척수증식성 신생물, 골수성 백혈병, 만성, 골수성 백혈병, 급성, 골수성 다발종, 만성 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 경구암, 구강암, 입술 및 구인두암, 골육종 및 골의 악성섬유조직구종, 상피암, 저 악성 잠재성 종양(Low Malignant Potential Tumor), 췌장암, 췌장성 신경내분비 종양(도세포종), 유두종증, 부신경절종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종(Pheochromocytoma), 하수체 종양(Pituitary Tumor), 혈장 세포 신생물/다발성 골수종, 용막폐아세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 직장암, 신장 세포(신장) 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘 암, 육종, 유원암, 카포시암(Kaposi Cancer), 골육종(골암), 연조직암, 자궁암, 시자리 증후군(Sezary Syndrome), 피부암, 어린이 흑색종, 메르켈 세포 암종(Merkel Cell Carcinoma), 비흑색종, 소 세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 피부암(비흑색종), 잠복성 원발성, 전이성 암을 지닌 어린이 편평 경부 암(Childhood Squamous Neck Cancer with Occult Primary, Metastatic Cancer), 위장(위)암, T-세포 림프종, 피부암, 고환암, 인후암, 가슴샘종 및 흉선 암종, 갑상선 암, 신우 및 수뇨관의 이행 세포 암(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter), 알려지지 않은 원발성의 어린이 암종(Unknown Primary, Carcinoma of Childhood), 어린이의 특발성 암(Unusual Cancers of Childhood), 요도암, 자궁암, 자궁내막암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom Macroglobulinemia), 빌름스 종양(Wilms Tumor), 및 여성 암(Women's Cancers)으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0546] [00287] 구체적인 구체예에서, 암은 백혈병이다.

[0547] [00288] 지금까지 본 발명을 일반적으로 기술하였지만, 하기 실시예를 참고로 본 발명을 보다 더 용이하게 이해할 것이며, 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되며 제한하려는 것이 아니다.

[0548] [00289] 모든 공보, 특허 및 특허출원, 예컨대, 이의 어느 도면 및 부속물은 각각의 개개 공보, 특허 또는 특허출원, 도면, 또는 부속물이 모든 목적을 위해 이의 전문이 참고로 포함되도록 구체적으로 및 개별적으로 나타낸 바와 동일한 정도로 모든 목적을 위해 이들의 전문이 참고로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0549] [00290] **실시예**

[0550] 실시예 1: 브로모도메인 결합 및 IC50 계산

[0551] [00291] 알파리사 검정(AlphaLisa assay)을 사용하여 본원에 개시된 화합물에 대한 브로모도메인 결합을 관찰하고 IC50을 측정하였다. 알파리사 검정은 브로모도메인과 폴리아세틸화된 히스톤 펩타이드 사이의 상호작용을 검출하는데 사용된 비드-기반 검정(bead-based assay)이다. 표적 및 리간드에 결합된 공여체 및 수용체 비드는 이러한 단백질-단백질 상호작용에 의해 근접해진다. 공여체 비드의 여기는 수용체 비드내 에너지 전달 반응의 캐스케이드(cascade)를 개시하는 단일선 산소의 방출을 유발함으로써, 615nm에서 광 방출의 급격한 피크를 생성한다.

[0552] [00292] 필요한 장비

[0553] 1. Perkin elmer로부터의 384-웰 옵티플레이트(Optiplate)(제품 번호 6007299)

[0554] 2. 플레이트 원심분리

[0555] 3. 플레이트 진탕기

[0556] 4. Corning으로부터 입수한 96-웰 v-바닥 플레이트(제품 번호 3363)

[0557] 5. 단일 채널 및 다중-채널 피펫

[0558] 6. 마이크로플레이트 판독기(Pherastar)

[0559] [00293] 스톡 및 최종 검정 농도(FAC)

[0560] 1. 모든 참고 및 시험 화합물을 DMSO 속에서 10mM의 농도로 제조한다.

[0561] 화합물을 DMSO 속에서 일련 희석하고 10 μ M로부터 시작하여 10점 3배 일련 희석물까지의 FAC에 도달한다. DMSO의 FAC는 1%이다.

[0562] 2. 효소 스톡 및 FAC

효소	스톡 농도(μ M)	FAC(nM)
BRD4-BD1	123.6	5
BRD4-BD2	91.1	20
BRD2-BD1	34.0	15
BRD3-BD1	23.8	8
BRDT-BD1	76.2	15

태그된 BRD4-BD1 GST : BPS bioscience 제품번호: 31040

태그된 BRD4-BD2 GST : BPS bioscience 제품번호: 31041

태그된 BRD2-BD1 GST : BPS bioscience 제품번호: 31021

태그된 BRD3-BD1 GST : BPS bioscience 제품번호: 31032

태그된 BRDT-BD1 GST : BPS bioscience 제품번호: 31108

[0563]

[0564] 3. 바이오틀화된 기질(아세틸화된 히스톤 H4, 바이오틀화된 기질-제품 번호 AS64989- 025, Anaspec) 스톡 및 FAC

효소	서브-스톡 농도(μ M)	FAC(nM)
BRD4-BD1	36.65	25
BRD4-BD2	36.65	50
BRD2-BD1	36.65	50
BRD3-BD1	36.65	35
BRDT-BD1	36.65	50

[0565]

[0566] 4. 수용체 및 공여체 비드 스톡 및 FAC

[0567]

비드	스톡 농도(mg/ml)	작업 스톡(μ g/ml)
----	--------------	--------------------

[0568] 글루타타온 수용체 5 25

[0569] 스트렙타비딘 공여체 5 50

- [0570] 글루타티온 수용체 비드: Perkin Elmer 제품번호: AL109M
- [0571] 스트렙타비딘 공여체 비드: Perkin Elmer 제품번호: 6760002
- [0572] 5. 완충제
- [0573] 효소 및 기질 희석을 위해 다음의 완충제를 사용한다(50ml당)
- [0574] HEPES: 50mM 2.5ml
- [0575] NaCl: 25mM 1.25ml
- [0576] DTT: 10mM 0.05ml
- [0577] BSA: 0.1% 0.05g
- [0578] MilliQ 물: 45.7ml
- [0579] 수용체 및 공여체 비드의 희석을 위해 AlphaLISA 5X 후생유전학 완충제 Perkin Elmer(제품 번호: AL008C)를 IX 농도에서 사용한다.
- [0580] [00294] **과정**
- [0581] 1. 20 μ l의 희석된 화합물을 384-웰 opti 플레이트의 각각의 웰에 가한다.
- [0582] 2. 플레이트를 온화하게 두드린다.
- [0583] 3. 10 μ l의 효소를 옵티플레이트의 각각의 웰에 가한다.
- [0584] 4. 플레이트 밀봉기로 덮는다.
- [0585] 5. 플레이트를 플레이트 원심분리기 속에서 잠시동안(640rpm으로 30초 동안) 회전시킨다.
- [0586] 6. 플레이트를 실온에서 10분 동안 항온처리한다.
- [0587] 7. 10 μ l의 기질을 가한다.
- [0588] 8. 플레이트를 밀봉기로 덮는다.
- [0589] 9. 플레이트를 플레이트 원심분리기 속에서 잠시동안(640rpm에서 30초) 회전시킨다.
- [0590] 10. 플레이트 밀봉기를 덮고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다.
- [0591] 11. 항온처리후, 10 μ l의 반응 혼합물을 384-웰 플레이트의 신선한 웰로 이동시킨다.
- [0592] 12. 10 μ l의 수용체 비드를 작업 스톱으로부터 가한다.
- [0593] 13. 플레이트 밀봉기로 덮는다.
- [0594] 14. 플레이트를 플레이트 원심분리기 속에서 잠시동안(640rpm으로 30초) 회전시킨다.
- [0595] 15. 플레이트 밀봉기를 덮고 실온에서 30분 동안 항온처리한다.
- [0596] 16. 10 μ l의 공여체 비드를 작업 스톱(암실에서)으로부터 가한다.
- [0597] 17. 플레이트 밀봉기로 덮는다.
- [0598] 18. 플레이트를 플레이트 원심분리기 속에서 잠시동안(640rpm으로 30초) 회전시킨다.
- [0599] 19. 플레이트 밀봉기를 덮고 실온에서 15 내지 30분 동안 항온처리한다.
- [0600] 20. 플레이트를 페라스타(pherastar)(알파 스크린 프로토콜)에서 판독한다.
- [0601] [00295] **계산**
- [0602] [00296] 억제 퍼센트를 엑셀 분석 템플릿 속에서 계산하고 IC50 값을 GraphPad Prism[®] 5 소프트웨어를 이용한 S자형 용량-반응 곡선(가변 기울기)을 사용하여 후속적으로 측정한다.
- [0603] **실시예 2: JAK 활성 및 IC50 계산**

[0604] [00297] HTRF를 사용한 키나제 검정을 사용하여 JAK 활성을 관찰하고 본원에 개시된 화합물의 IC50을 계산하였다. HTRF는 인산화된 펩타이드의 양을 측정하기 위해 사용된 효소 검정이다. FRET(형광성 공명 에너지 이동)은 아주 근접할 때 2개의 형광단(공여체 및 수용체) 사이의 에너지의 이동을 기반으로 한다. 생물분자들 사이의 분자 상호작용은 각각의 파트너를 형광성 표지와 커플링하고 에너지 이동 수준을 검출함으로써 평가할 수 있다. 인산화된 펩타이드의 양은 Eu 3+크립테이트 표지된 항-포스포 잔기 항체, SA-XL665 및 바이오티닐화된 기질의 조합을 사용하여 검출할 수 있다. 신호는 포스포-잔기의 농도에 비례한다.

[0605] [00298] **필요한 장비**

- [0606] 1. Corning으로부터 입수한 384-웰 블랙 플레이트(제품 번호 3575)
- [0607] 2. 플레이트 원심분리기
- [0608] 3. 플레이트 진탕기
- [0609] 4. Corning으로부터 입수한 96-웰 v-바닥 플레이트(제품 번호 3363)
- [0610] 5. 단일 채널 및 다중-채널 피펫
- [0611] 6. 마이크로플레이트 판독기(Pherastar)]

[0612] [00299] **스톡 및 최종 검정 농도(FAC)**

[0613] 1. 모든 참고 및 시험 화합물을 DMSO 속에서 10mM의 농도로 제조한다. 화합물을 DMSO 속에 일련 희석시키고 10 μ M로부터 출발하여 10 점 3배 일련 희석까지 FAC에 도달한다. 특솔리티닙의 경우 출발하는 FAC는 1 μ M이다. DMSO의 FAC는 1%이다.

[0614] 2. 효소 스톡 및 FAC

효소	스톡 농도 (μ M)	FAC(nM)
JAK1	3.12	10
JAK2	6	0.5
JAK3	5.34	1
JAK-1: Invitrogen 제품번호 : PR8767C		
JAK-2: Invitrogen 제품번호 : PR7820B		
JAK-3: Invitrogen 제품번호 : PR7507B		

[0615]

[0616] 3. 기질(Biopeptide로부터의 합성 펩타이드-바이오티닐화된-N-말단 태그-EQEDEPEGDYFEWLE) 스톡 및 FAC

효소	스톡 농도 (μ M)	FAC(nM)
JAK1	1	500
JAK2	1	250
JAK3	1	500

[0617]

[0618] 4. ATP 스톡 및 FAC

효소	스톡 농도 (mM)	FAC(nM)
JAK1	10	25000
JAK2	10	500
JAK3	10	500

[0619]

[0620] 아데노신 5'-트리포스페이트 이나트륨 염 하이드레이트: Sigma 제품번호: A26209

[0621] 5. HTRF 시약 스톡 및 FAC

[0622] 스트렙타비딘-XL665(Cisbio 제품 번호: 610SAXAC): Img/mL, 스트렙타비딘 농도는 검정시 16.6 μ M 농도이다: 12nM(스트렙타비딘 농도를 기반으로 함)

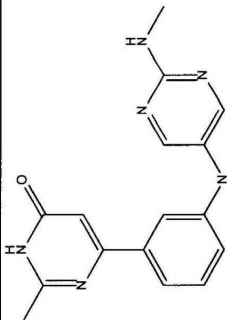
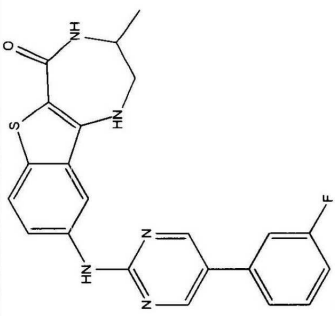
[0623] 유로폼-W1024-PT-66 항 포스포 타이로신 Ab(Perkin Elmer 제품 번호: AD0068): 검정시 농도: 0.1nM[100 ug/ml의 스톡(3.125 μ M)].

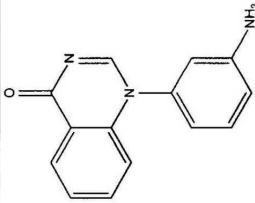
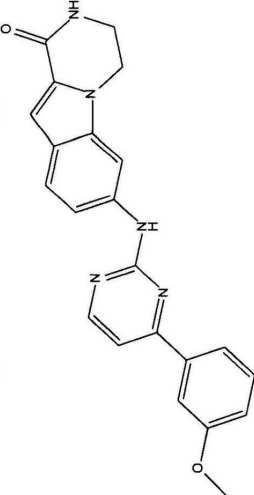
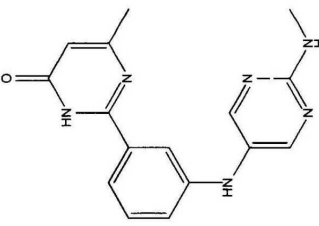
[0624] HTRF 혼합물:

- [0625] HTRF 완충제: 25mL
- [0626] SA-XL665: 18 μ L
- [0627] Eu-PT66Ab: 1 μ l
- [0628] 6. 완충제
- [0629] 기본 완충제(50ml에 대해)
- [0630] HEPES 60mM 3ml
- [0631] NaCl 50mM 2.5ml
- [0632] $MgCl_2$ 20mM 1mL
- [0633] $MnCl_2$ 5mM 250 μ L
- [0634] DTT 1M 100 μ L
- [0635] BSA(5%) 500 μ L
- [0636] 나트륨 오르토반데이트 0.1 M 50 μ L
- [0637] Milli Q 물 pH 7.4 42.6ml
- [0638] HTRF 완충제:
- [0639] 50mM 트리스-HCl, pH-7.5
- [0640] 100mM NaCl
- [0641] 0.1% BSA
- [0642] 0.05% 트윈20
- [0643] 0.5mM EDTA
- [0644] [00300] 과정
- [0645] [00301] 384웰 블랙-플레이트에 대해:
- [0646] 1. 17 μ L의 완충제를 384-웰 블랙 플레이트의 각각의 웰에 가한다.
- [0647] 2. 8 μ l의 희석된 화합물을 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 가한다.
- [0648] 3. 5 μ l의 효소를 플레이트의 각각의 웰에 가한다.
- [0649] 4. 10 μ l의 기질 및 ATP 혼합물을 모든 웰에 가한다.
- [0650] 5. 플레이트 밀봉기로 덮는다.
- [0651] 6. 플레이트를 플레이트 원심분리기 속에서 잠시동안(640rpm으로 30초 동안) 회전시킨다.
- [0652] 7. 실온에서 1시간 동안 진탕기 상에서 항온처리한다.
- [0653] 8. 항온처리 후, 5 μ l의 반응 혼합물을 384-웰 플레이트의 신선한 웰에 이동시킨다. 37.5 μ L의 HTRF 혼합물을 이러한 웰에 가한다.
- [0654] 9. 플레이트를 실온에서 진탕기 상에서 45분 동안 항온처리한다.
- [0655] 10. Pherastar 속에서 HTRF 방식(여기: 337nm, 방출: 665 & 620nm)으로 판독한다.
- [0656] [00302] 계산
- [0657] [00303] 억제 퍼센트는 엑셀 분석 템플릿(template)으로 계산하고 IC50 값을 GraphPad Prism[®] 5 소프트웨어를 이용한 S-자 용량-반응 곡선(가변 기울기)를 사용하여 후속적으로 측정한다.

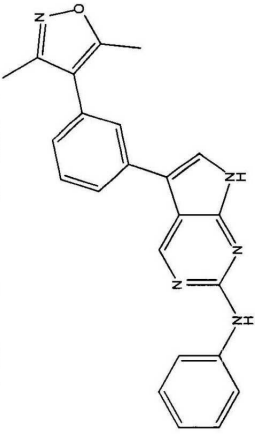
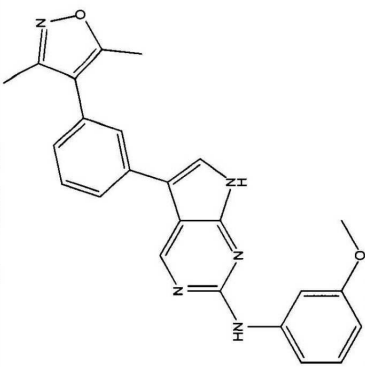
표 6

Table 6

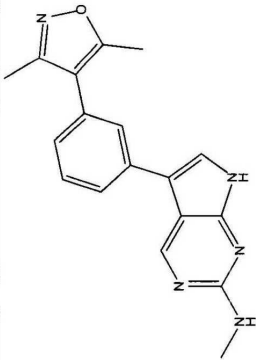
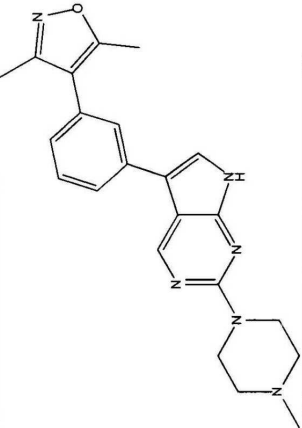
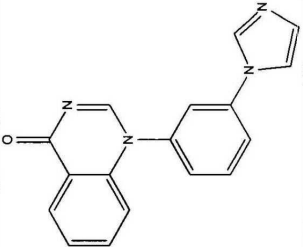
Structure	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

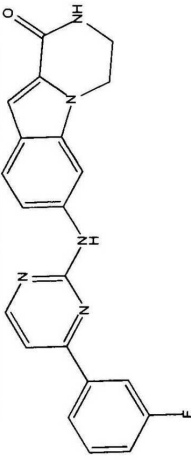
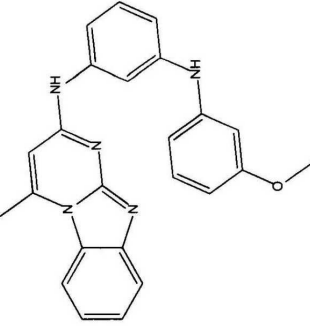
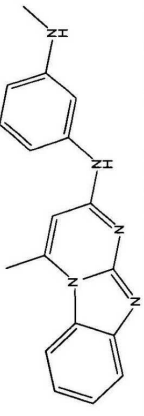
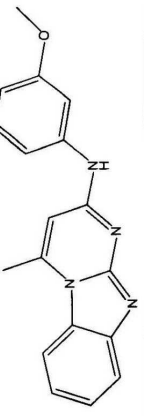
[0659]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

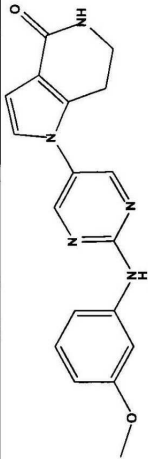
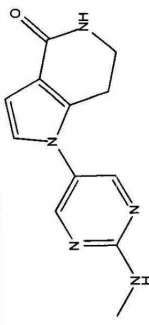
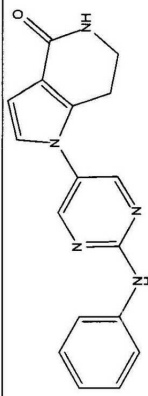
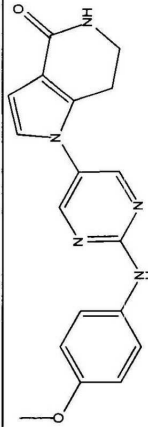
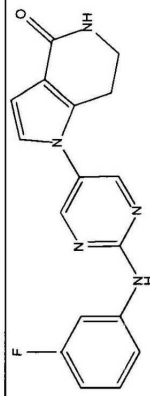
[0660]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10.00	NA						
	7.19	NA						
	NA	NA						

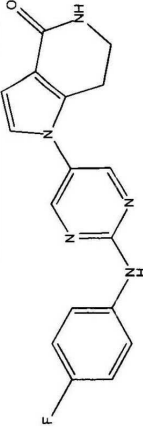
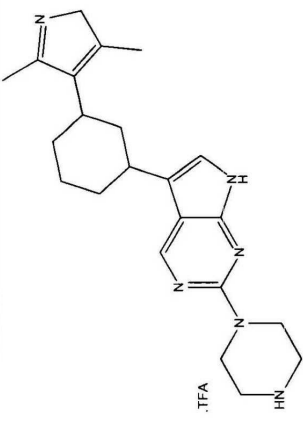
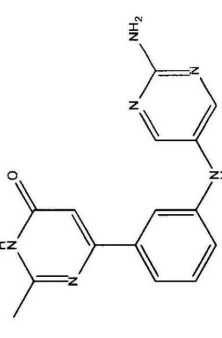
[0661]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

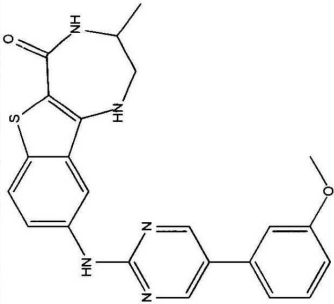
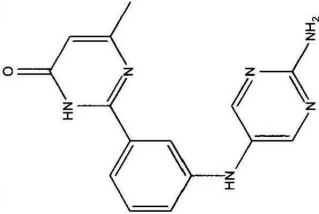
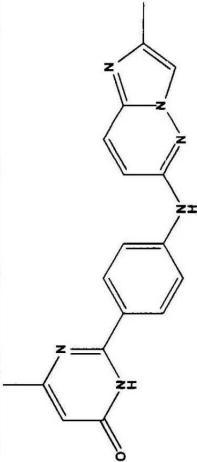
[0662]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	1.78	NA						
	9.74	NA						
	NA	NA						

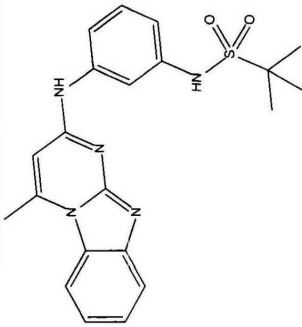
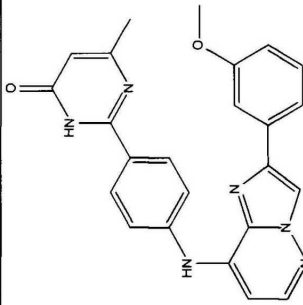
[0663]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	11.18	NA						
	4.06	NA						
	NA	NA						

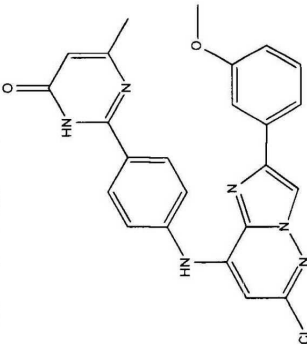
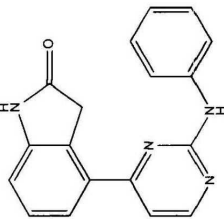
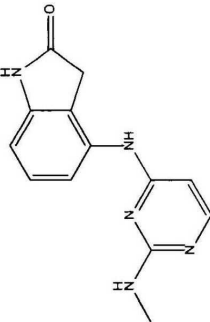
[0664]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA					
	NA	NA					
	NA	NA					

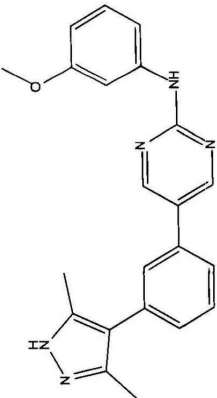
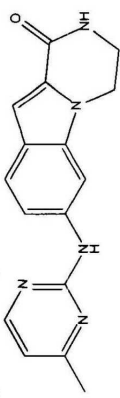
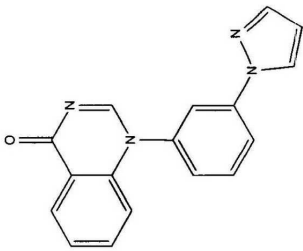
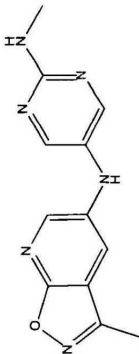
[0665]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

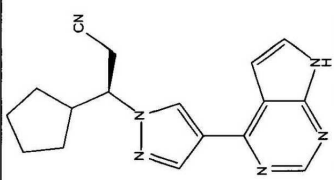
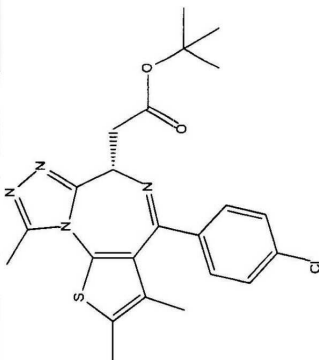
[0666]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	6.78						
	NA	NA						

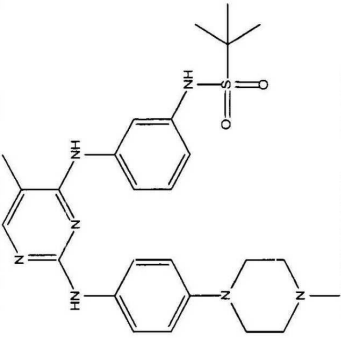
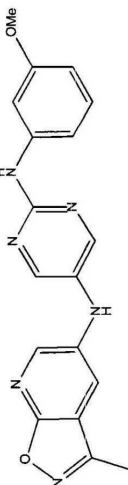
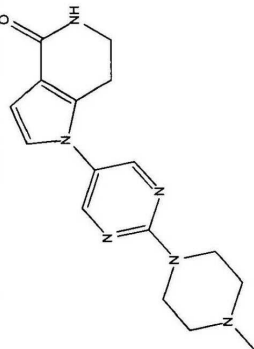
[0667]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

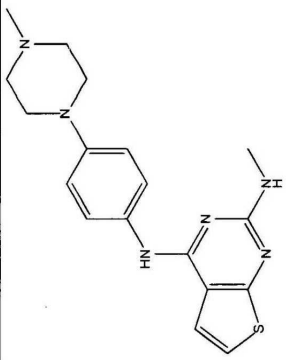
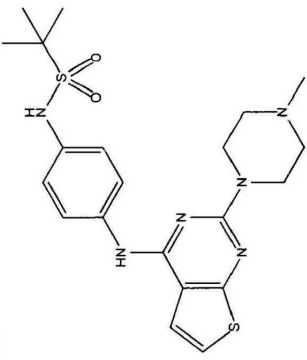
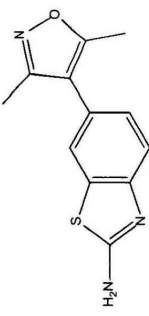
[0668]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	0.0038						
	0.224	NA						

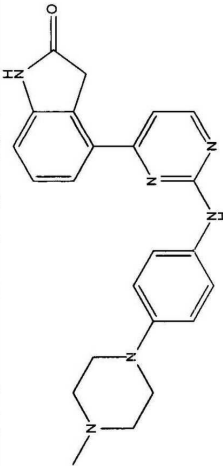
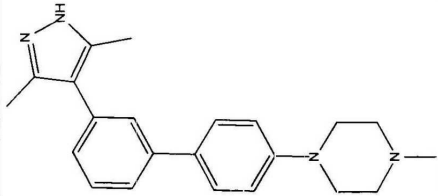
[0669]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.211	0.012						
	NA	NA						
	NA	NA						

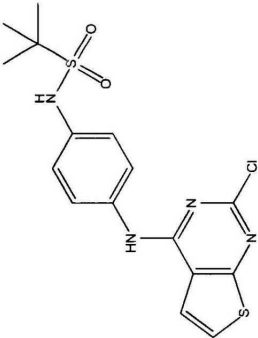
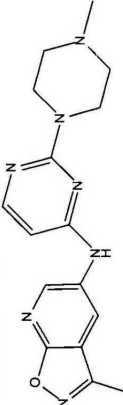
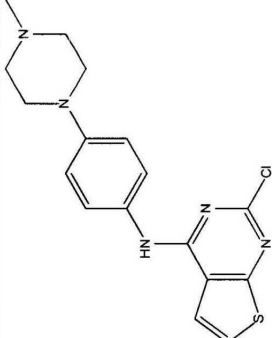
[0670]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	4.89	NA						

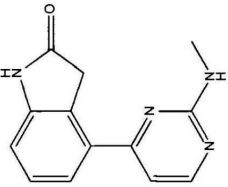
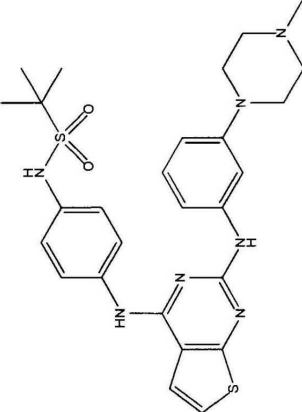
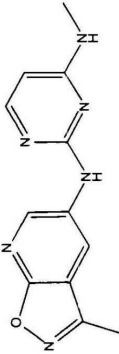
[0671]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	0.546						
	NA	NA						

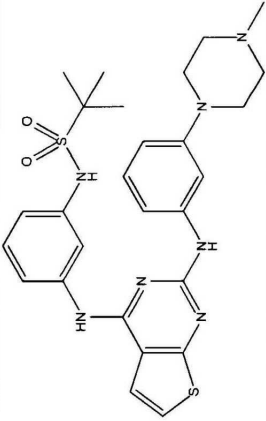
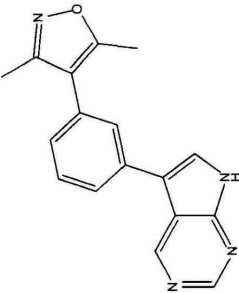
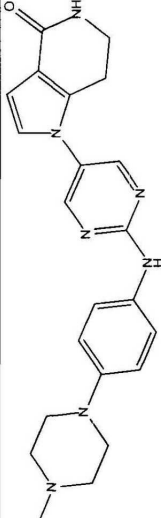
[0672]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

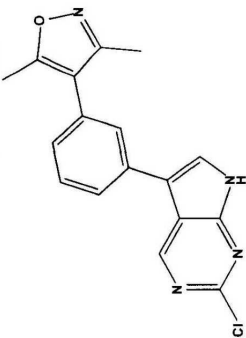
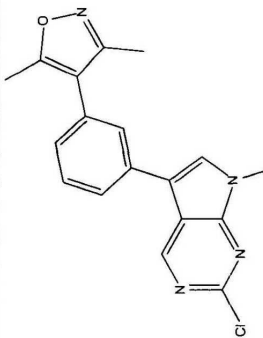
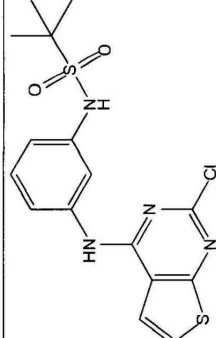
[0673]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

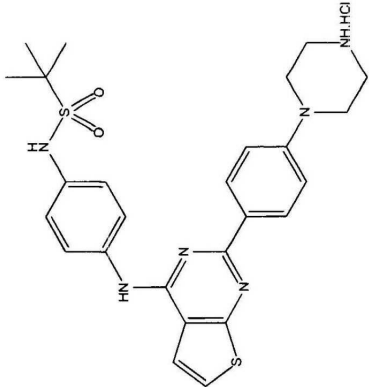
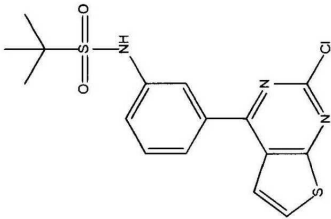
[0674]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	5.02	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

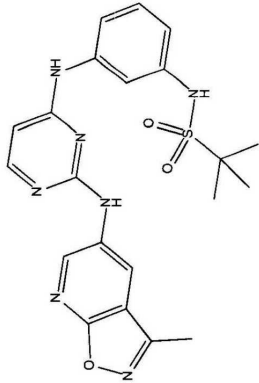
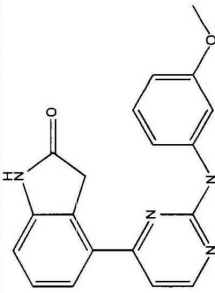
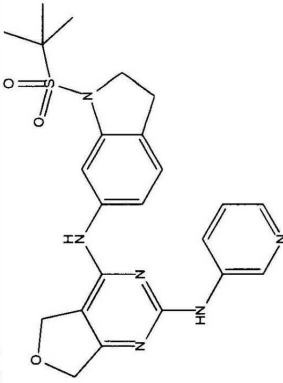
[0675]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

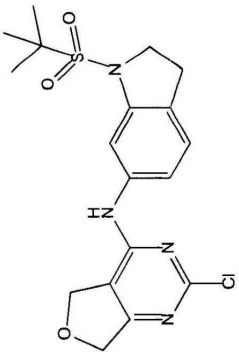
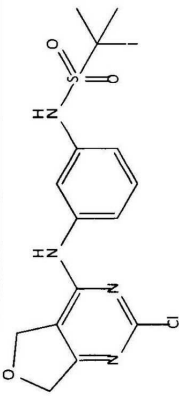
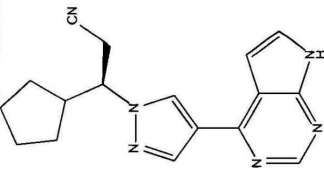
[0676]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

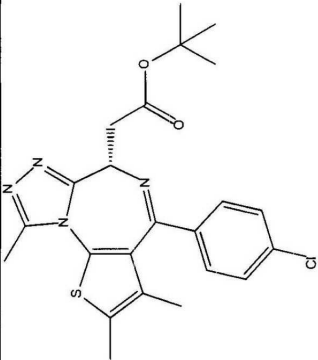
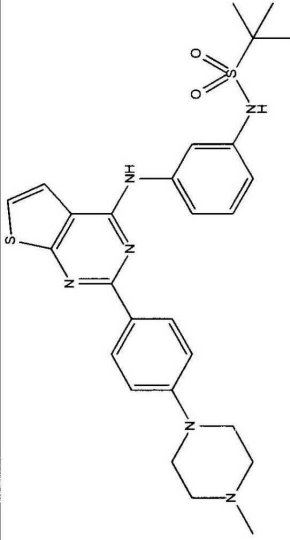
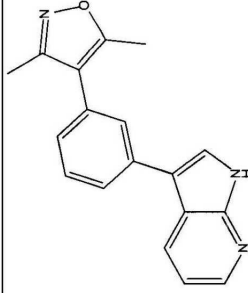
[0677]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA				
	NA	2.25				
	3.61	NA				

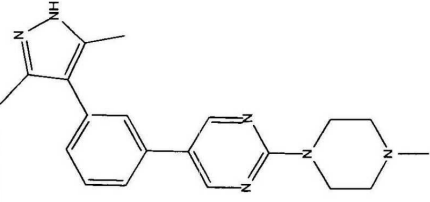
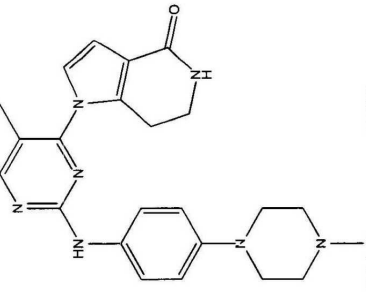
[0678]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	#REF!						

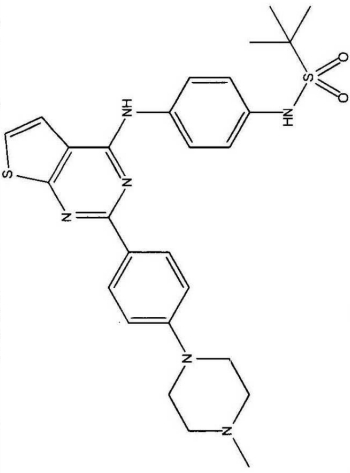
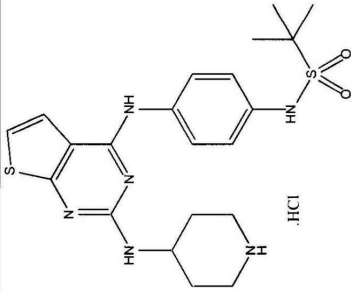
[0679]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.103	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

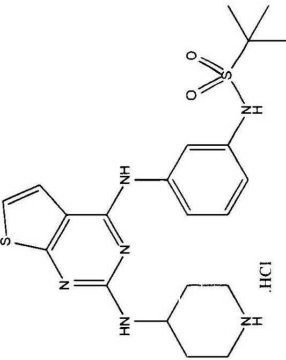
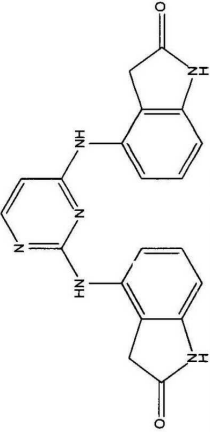
[0680]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	5.72	5.92						

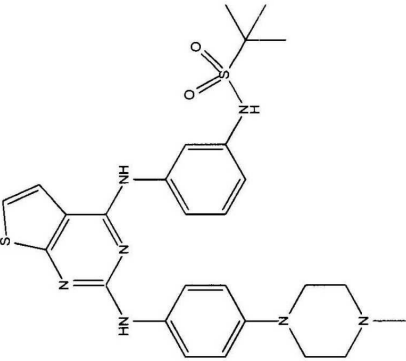
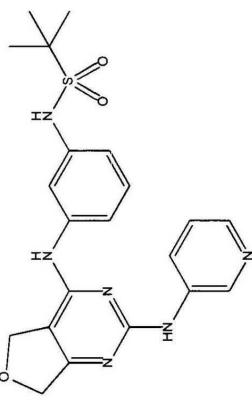
[0682]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	7.40	NA						

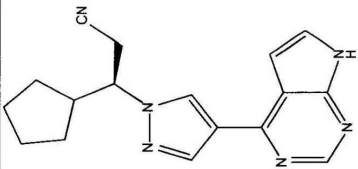
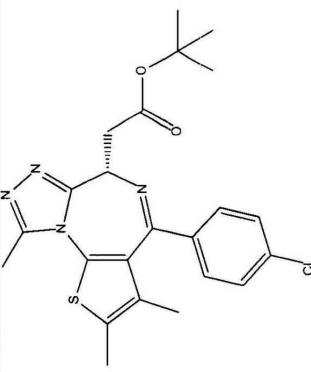
[0683]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.094	NA						
	NA	NA						

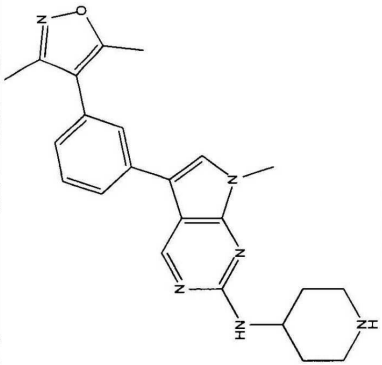
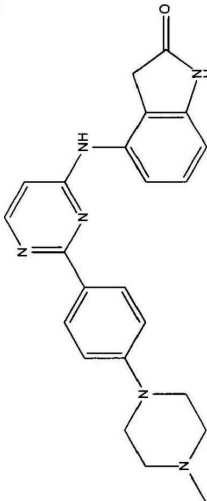
[0684]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.609	NA						
	NA	NA						

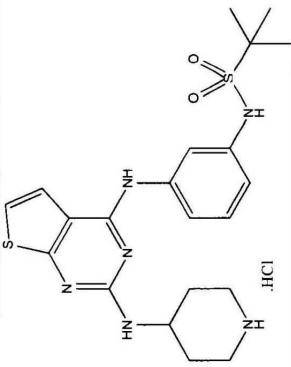
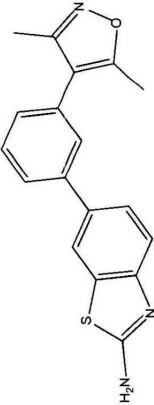
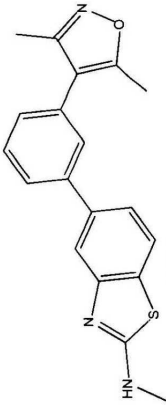
[0685]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	0.0013						
	0.114	NA						

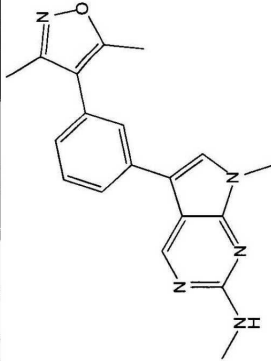
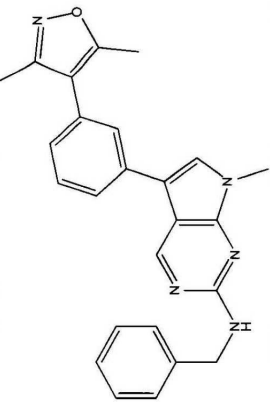
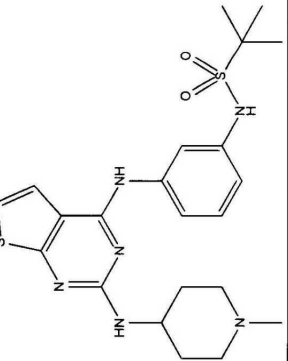
[0686]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	4.40	NA						
	NA	NA						

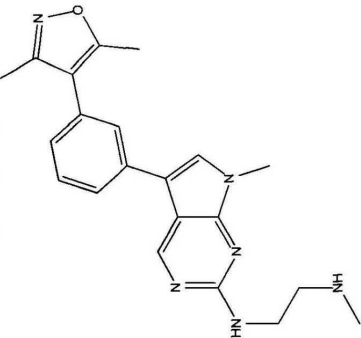
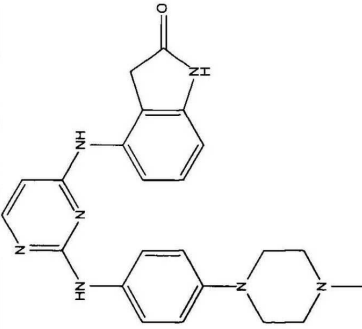
[0687]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.344	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

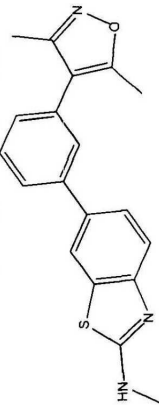
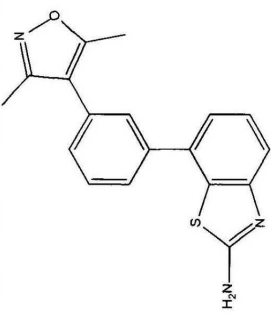
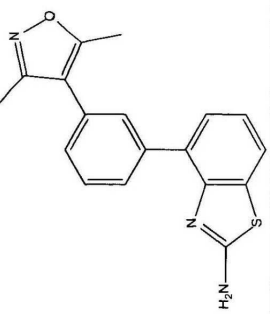
[0688]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	0.376	NA						

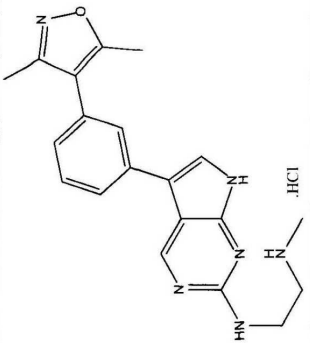
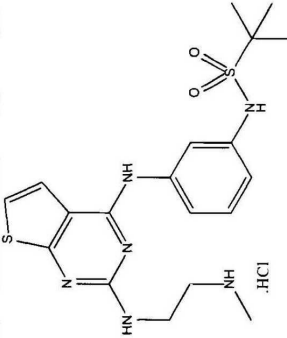
[0689]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	7.50	NA						
	NA	0.387						

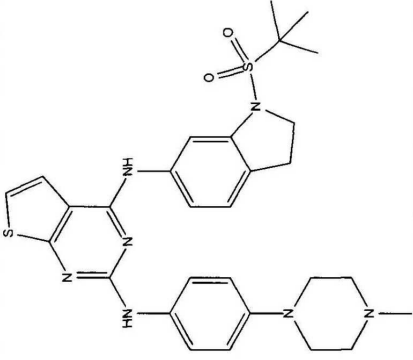
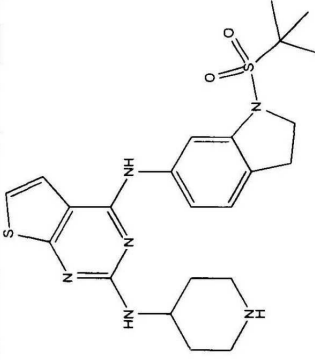
[0690]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

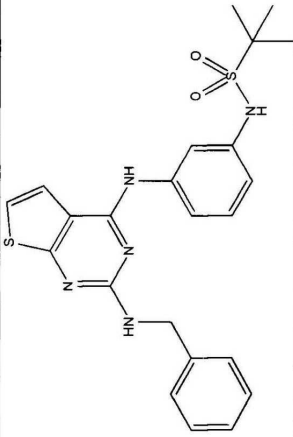
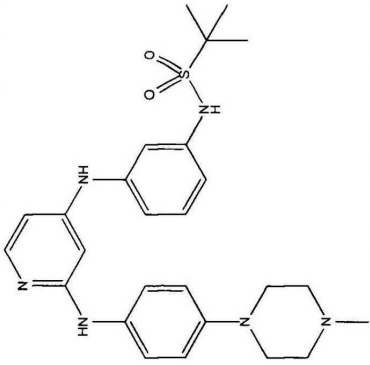
[0691]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	3.23	NA						
	NA	NA						

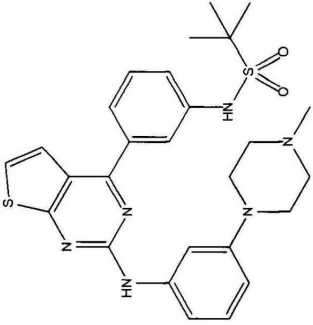
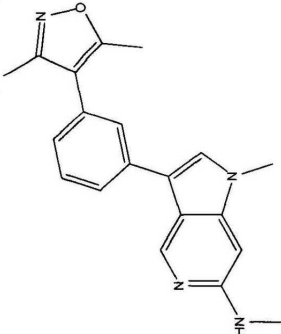
[0692]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	4.56	NA						
	0.64	NA						

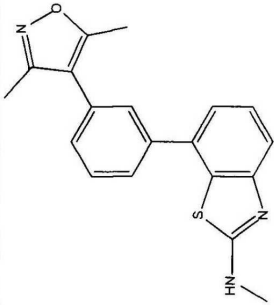
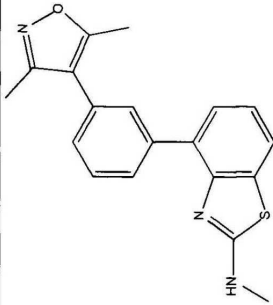
[0693]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

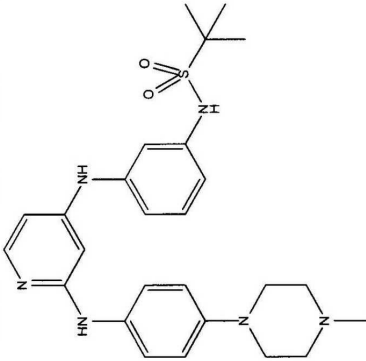
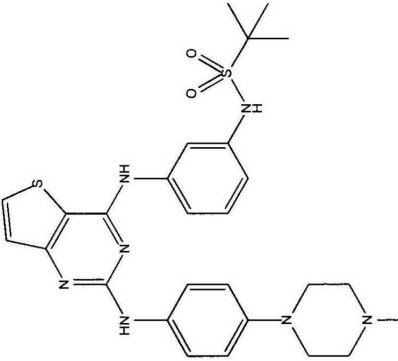
[0694]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

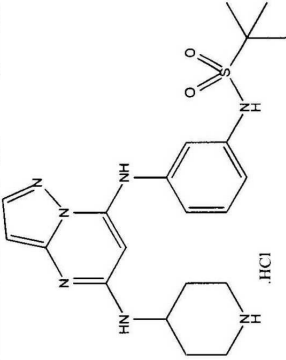
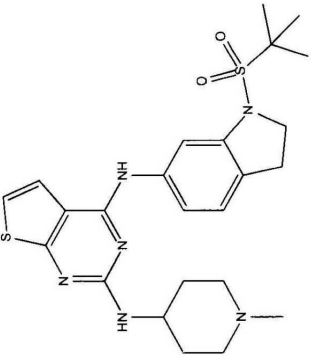
[0696]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

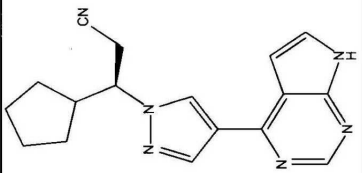
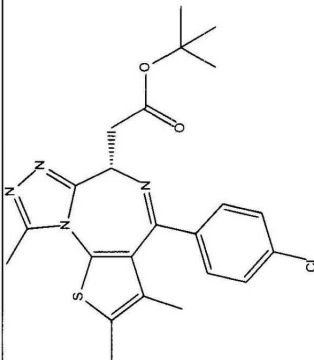
[0697]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	2.86	4.65						

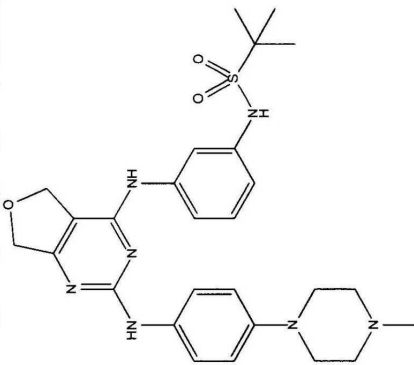
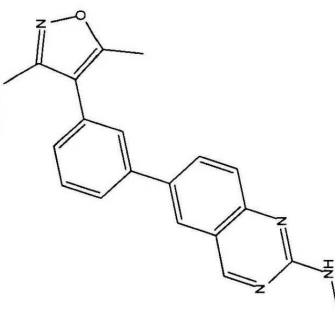
[0698]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	0.22	NA						

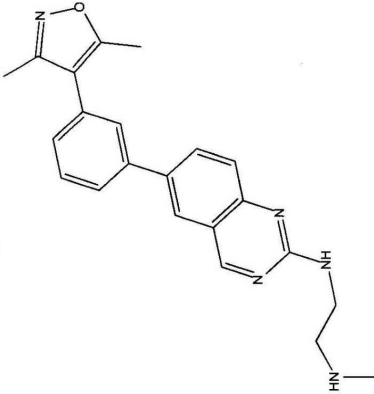
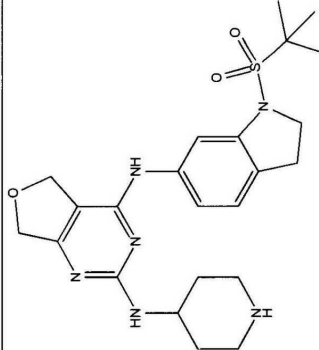
[0699]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	0.0013						
	0.089	NA						

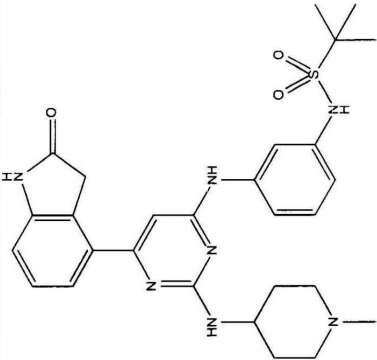
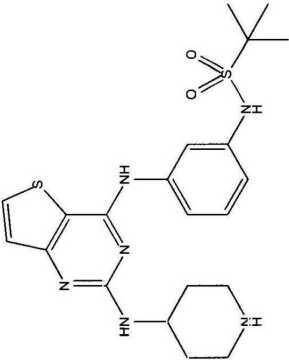
[0700]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.526	NA						
	NA	NA						

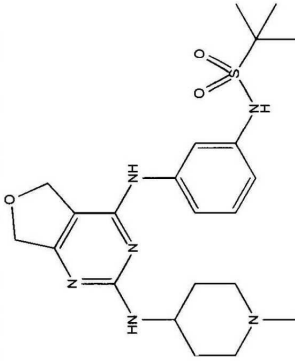
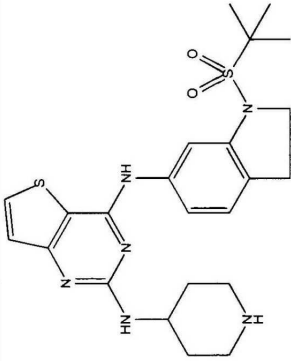
[0701]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.098	NA						
	1.58	NA						

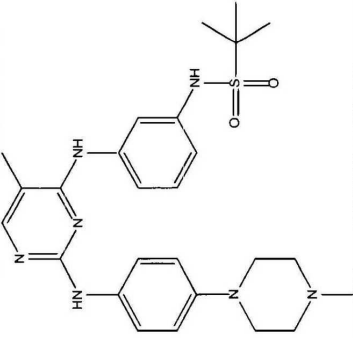
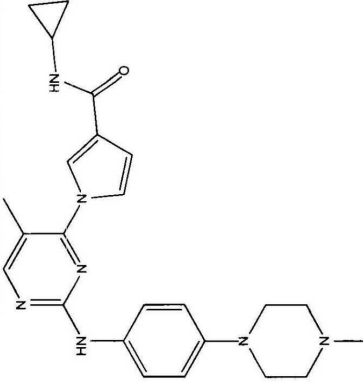
[0702]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	0.608	NA						

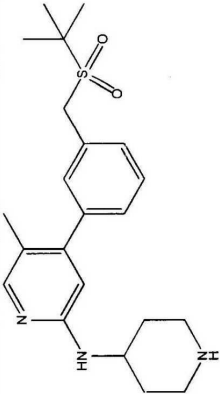
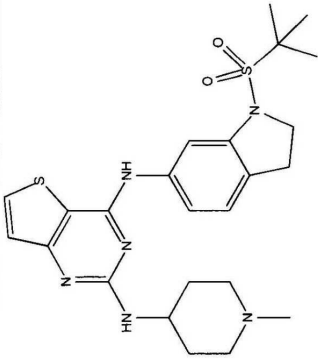
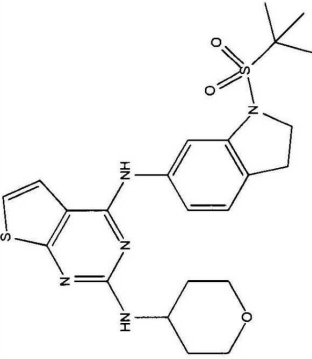
[0703]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.32	NA						
	NA	NA						

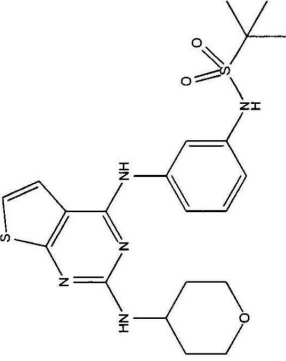
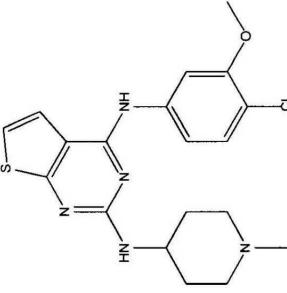
[0704]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.18	0.01						
	NA	0.030						

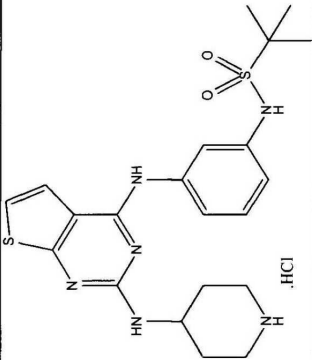
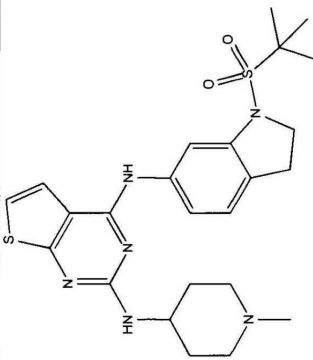
[0705]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA					
	2.114	NA					
	NA	NA					

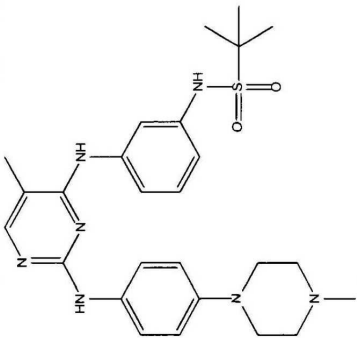
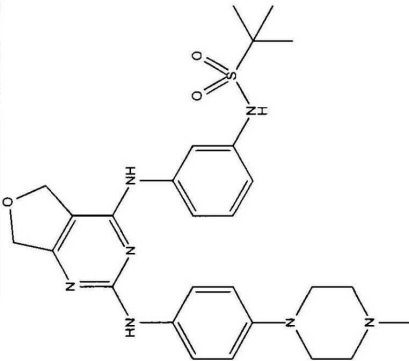
[0706]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

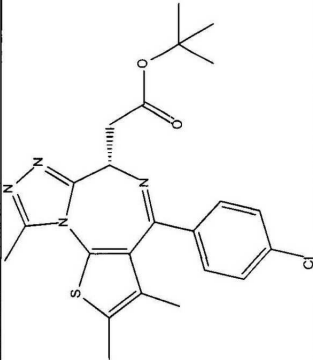
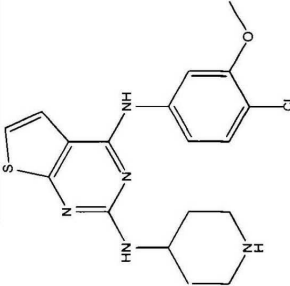
[0707]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.094	NA	0.309	0.458	0.248	Data aw		
	0.16	NA	0.293	0.776	0.331	Data aw		

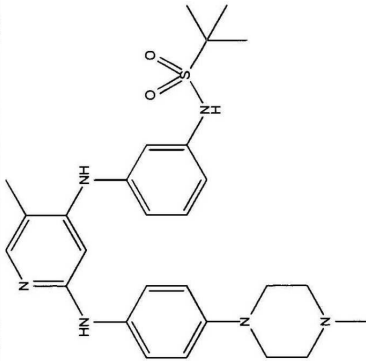
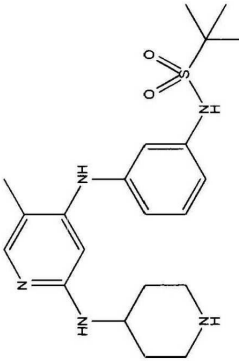
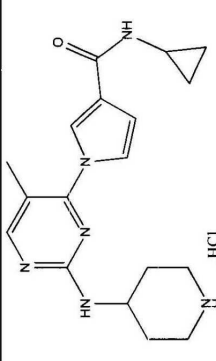
[0708]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.21	0.01	0.013	0.373	0.213	Data aw		
			1.005	1.77	2.47	Data aw		

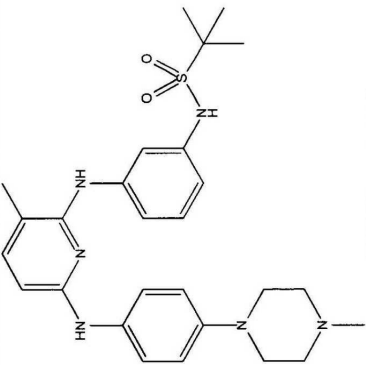
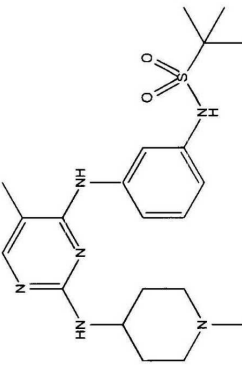
[0709]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
			0.021	0.063	0.08	Data aw		
	NA	NA						

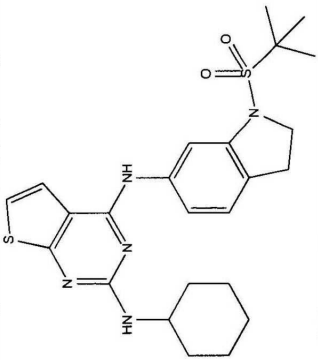
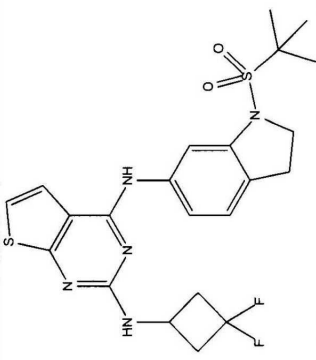
[0710]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	6.31	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

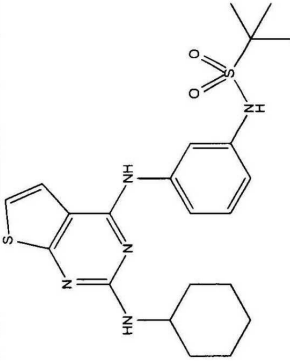
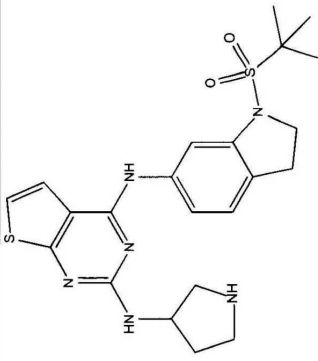
[0711]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	1.34	NA						

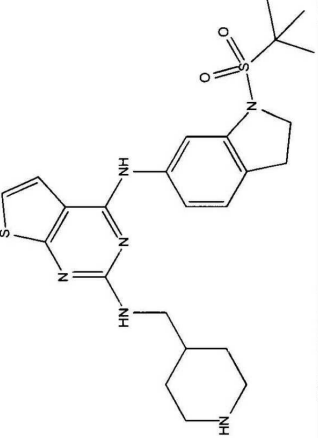
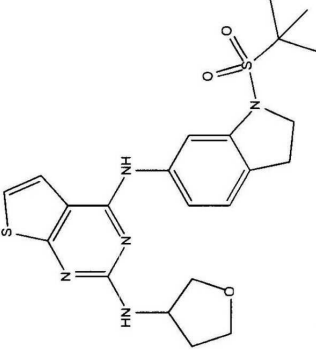
[0712]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	NA	NA						

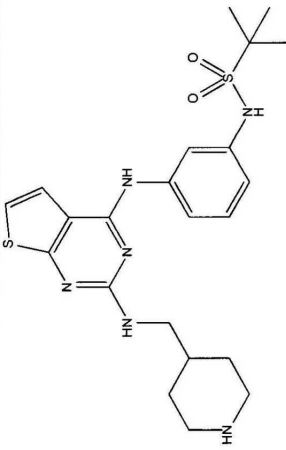
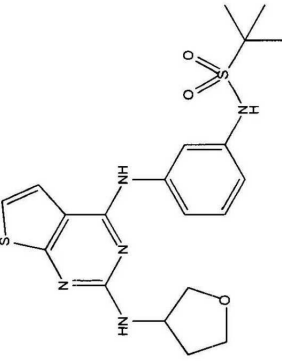
[0713]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	2.75	NA						

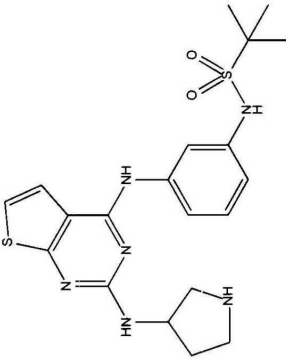
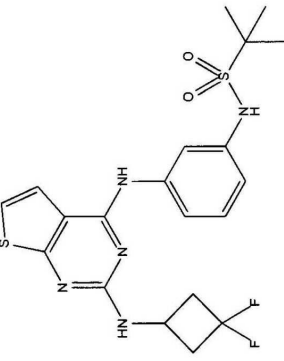
[0714]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.17	NA						
	NA	NA						

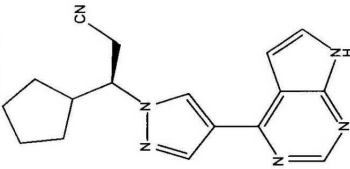
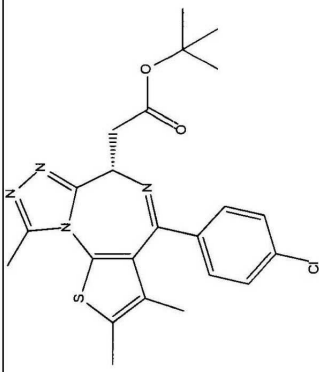
[0715]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.67	NA						
	NA	NA						

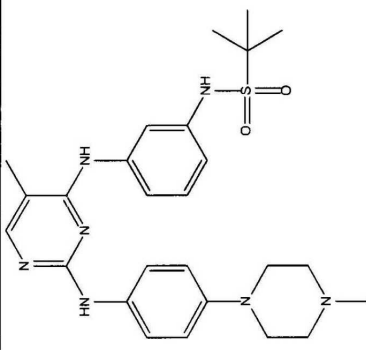
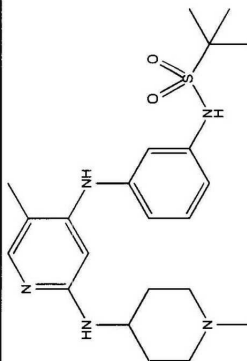
[0716]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.38	NA						
	NA	NA						

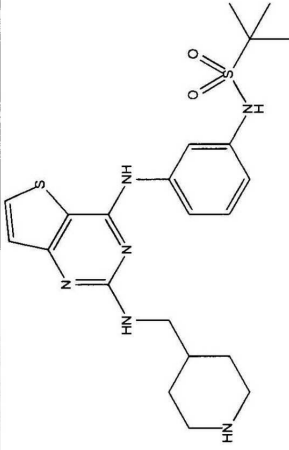
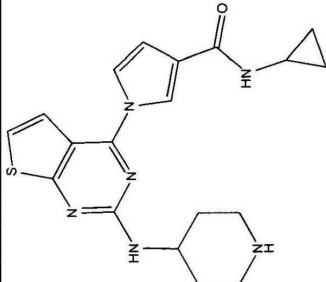
[0717]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	0.0031						
	0.019	NA						

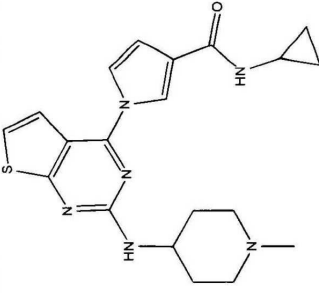
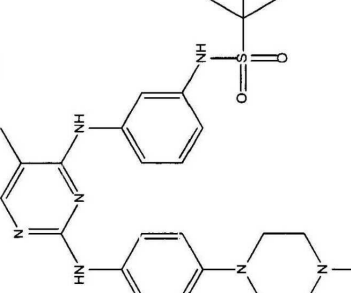
[0718]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.221	0.007						
	NA	NA						

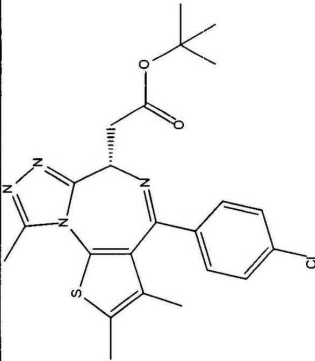
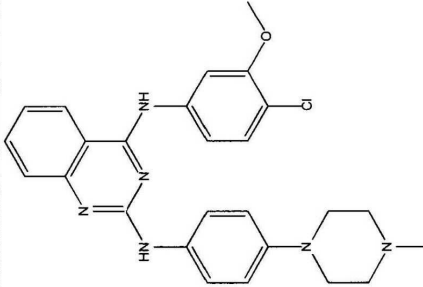
[0719]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	1.83	NA						

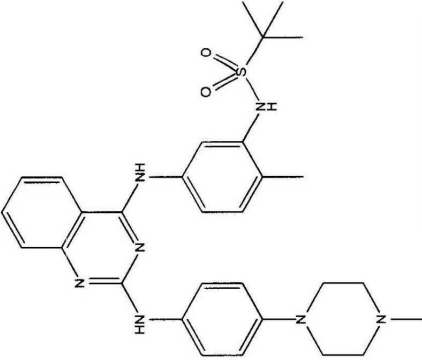
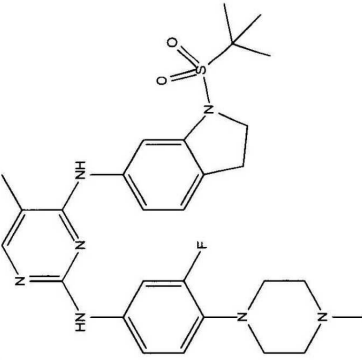
[0720]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.20	NA						
	0.133	0.008						

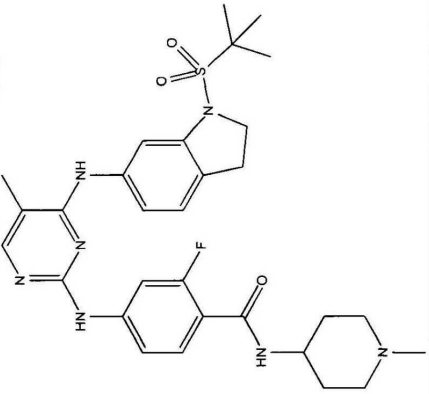
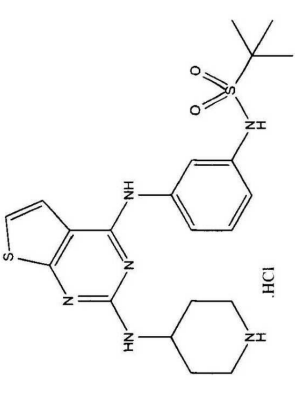
[0721]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.096	NA						
	NA	NA						

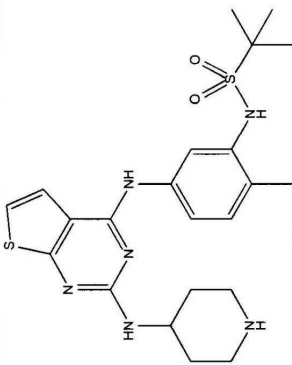
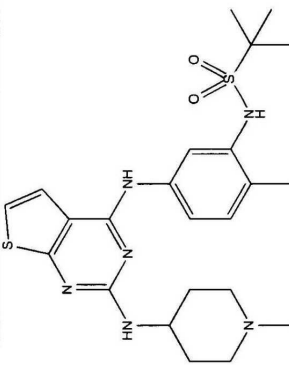
[0722]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.47	NA	1.13	0.636	3.2	1.8		NA
	0.155	0.012						

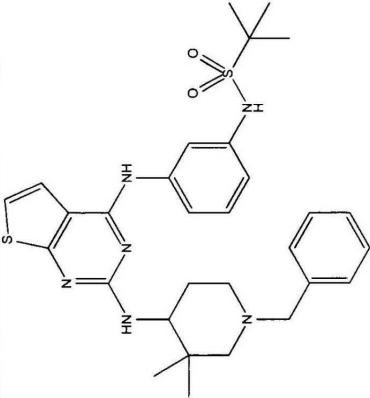
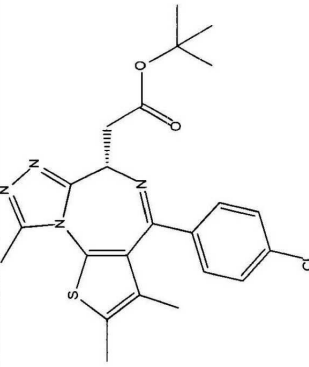
[0723]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.087	0.024	0.030	0.157	0.092	0.131		1.01
	0.194	NA						

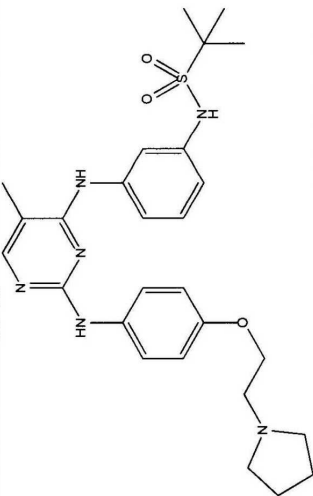
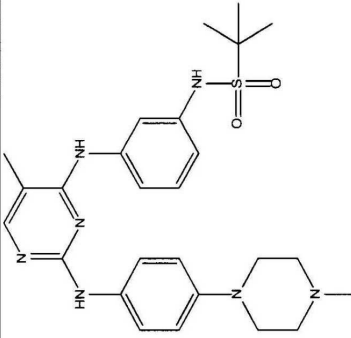
[0724]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.318	NA						
	0.206	NA						

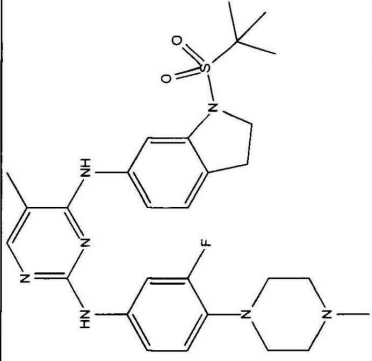
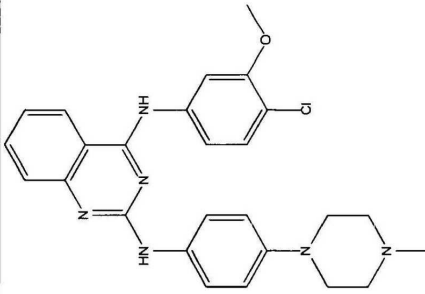
[0726]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	7.50	NA						
	0.066	NA						

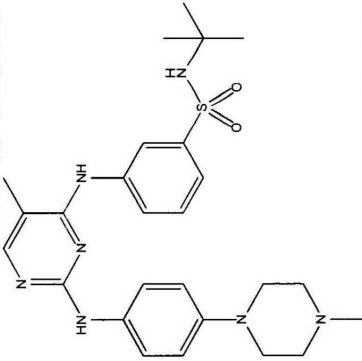
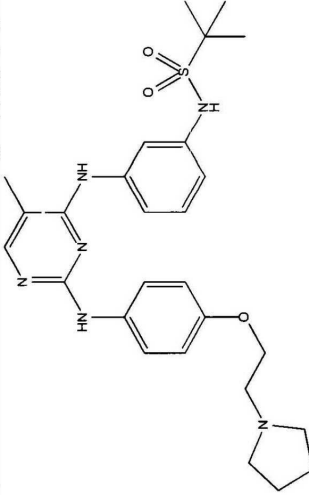
[0727]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.42	0.0023	0.451	0.682	0.853	0.638		0.185
	0.118	0.004	0.073	0.448	0.366	0.23		

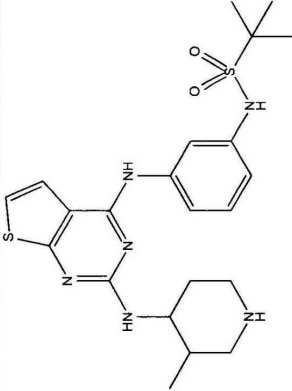
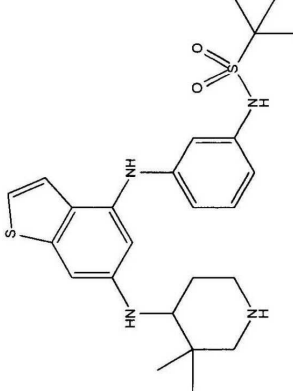
[0728]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.0934	0.0118	0.112	0.254	0.183	0.228		0.313
	6.30	NA	5.3	0.79	8.4	NA		NA

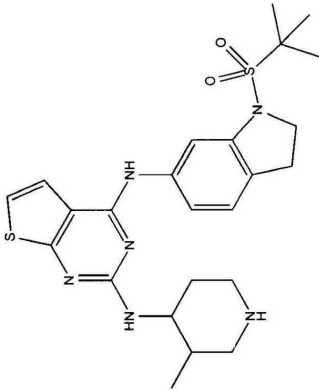
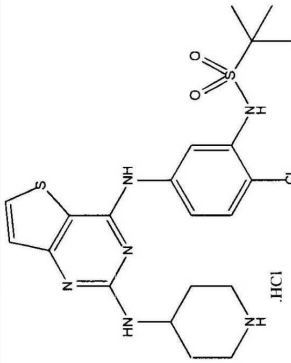
[0729]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.79	0.0014	0.736	0.678	1.4	1.4		0.220
	0.42	0.0023						

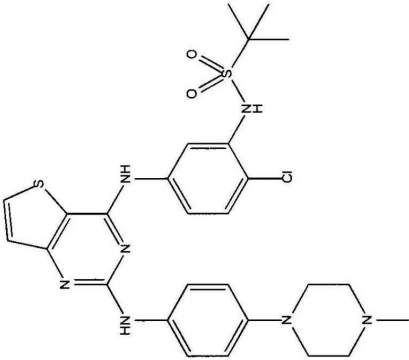
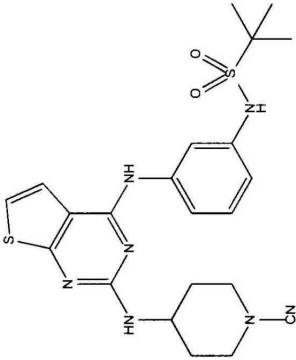
[0730]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.98	10						
	2.83	10						

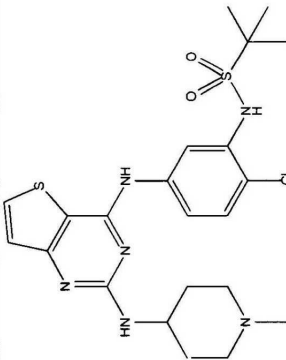
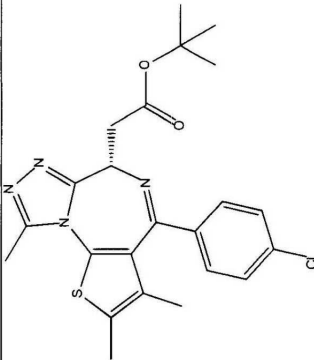
[0731]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	5.80	10						
	3.27	10						

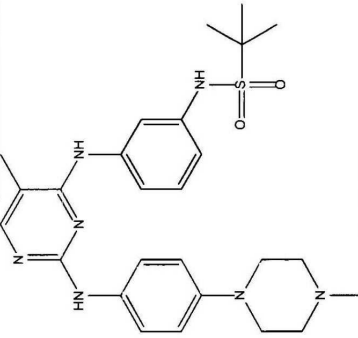
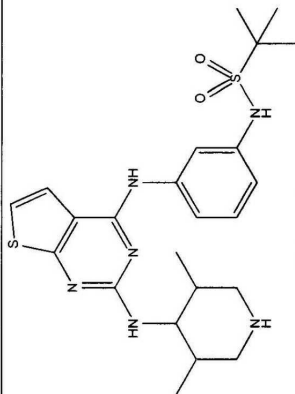
[0732]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.68	10						
	10	10						

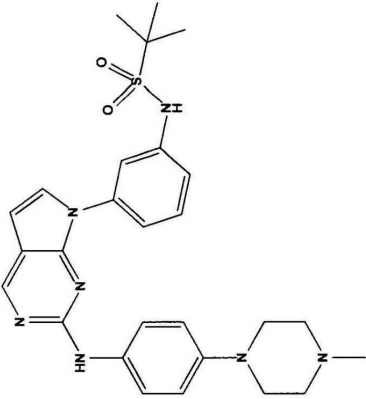
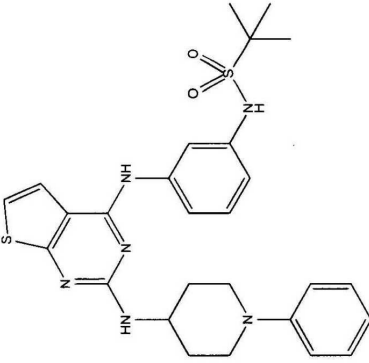
[0733]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.90	10						
	0.17	10						

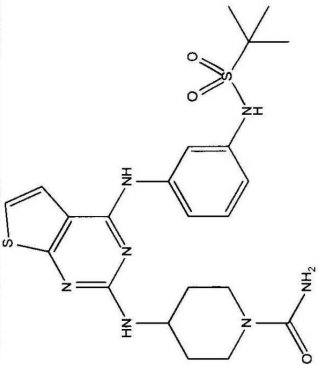
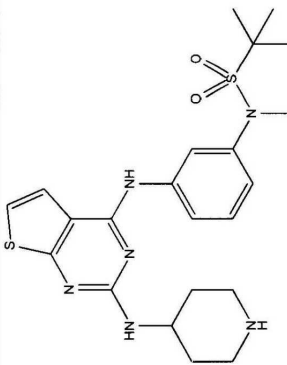
[0734]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.255	0.01						
	10	10						

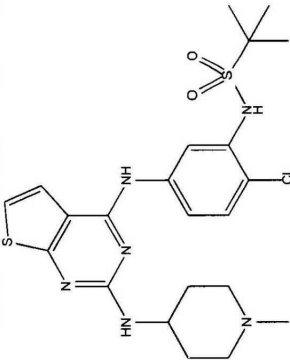
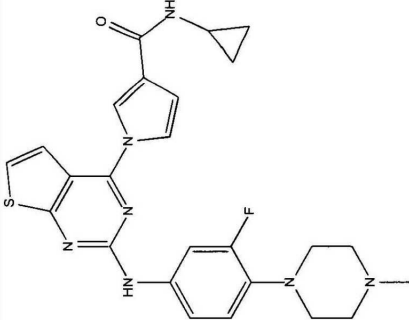
[0735]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.22	0.0074	0.175	0.70	0.27	0.696	0.243	0.127
	10	10						

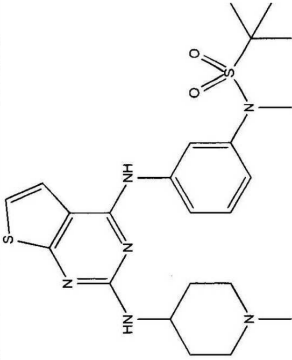
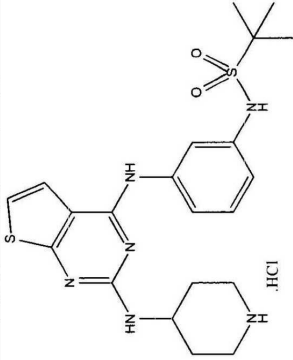
[0736]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	3.03	10						
	0.87	10						

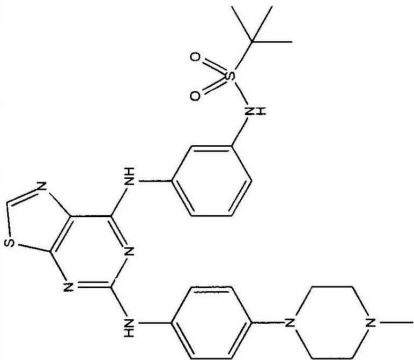
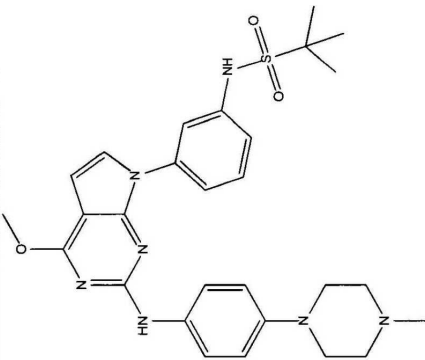
[0737]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.18	8.93						
	10	10						

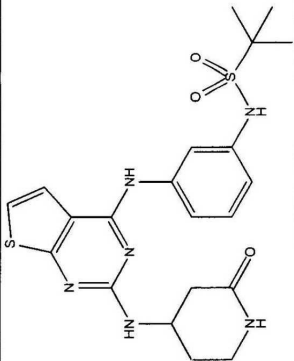
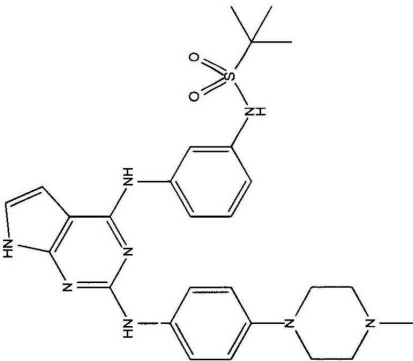
[0738]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.94	10						
	0.59	10						

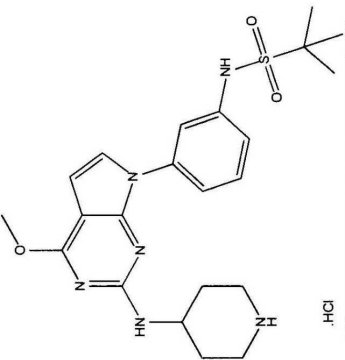
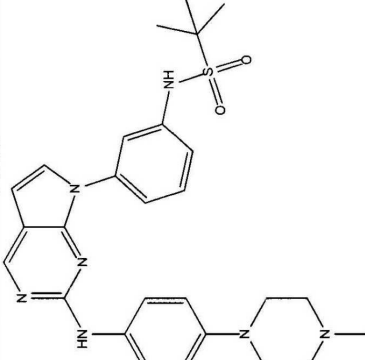
[0739]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.542	10						
	5.156	10						

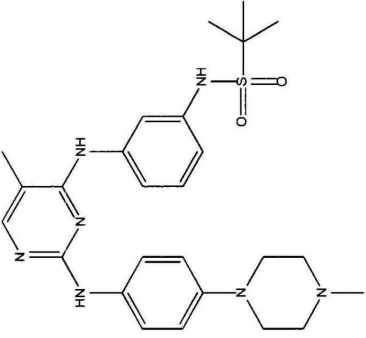
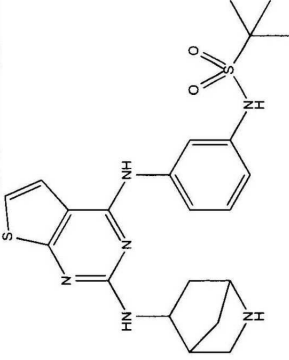
[0740]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.21	10						
	1.68	0.032						

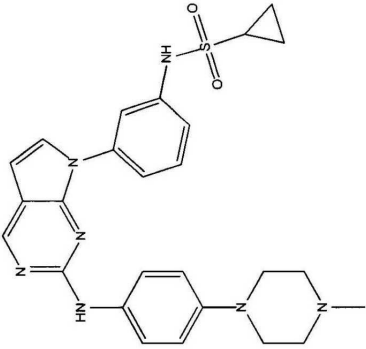
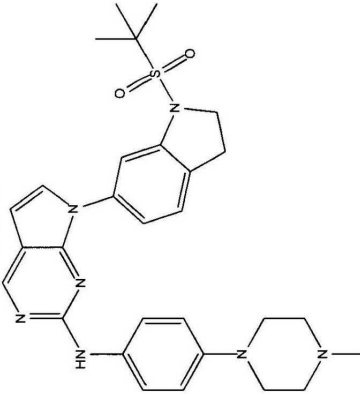
[0742]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.122	3.01						
	0.242	0.0058						

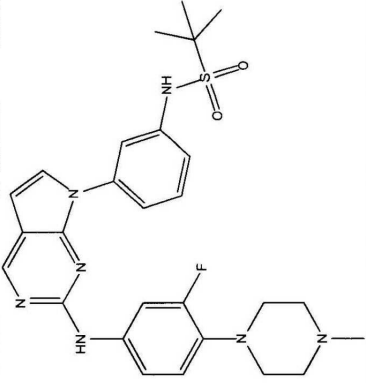
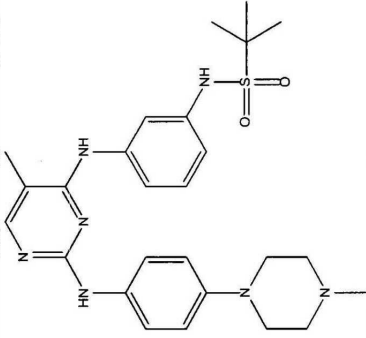
[0743]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.164	0.008						
	0.26	4.17						

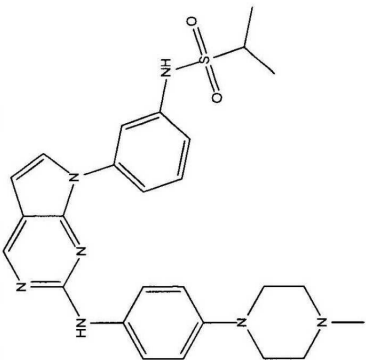
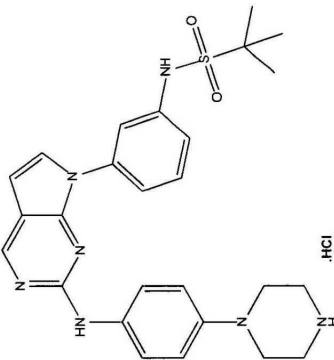
[0744]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.355	0.0025	0.729	1.9	0.825	2.5	0.244	0.069
	1.41	0.032						

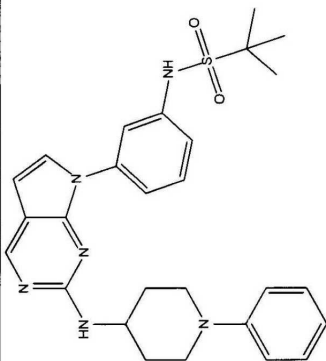
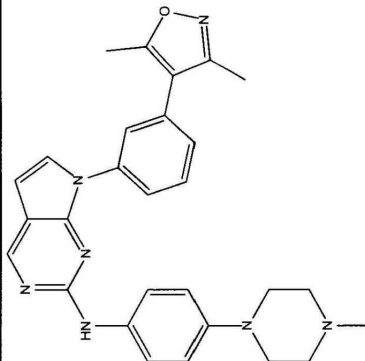
[0745]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.434	0.018	0.487	2.86	0.652	1.11	0.424	0.125
	0.228	0.010						

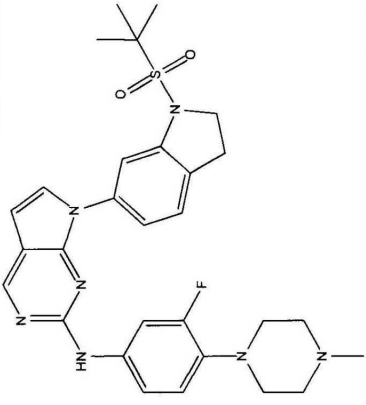
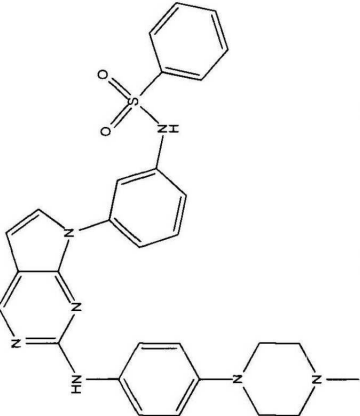
[0746]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.02	0.0082						
	0.152	0.012	0.254	1.58	0.5	0.632	0.418	0.067

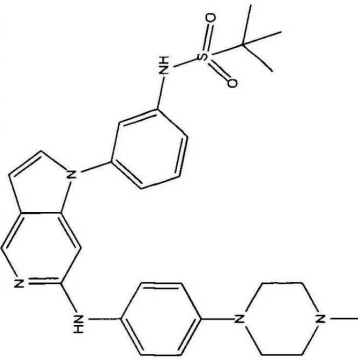
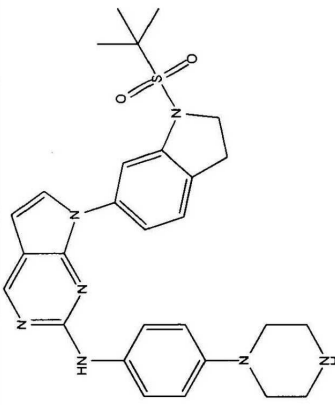
[0747]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	10						
	2.33	0.003						

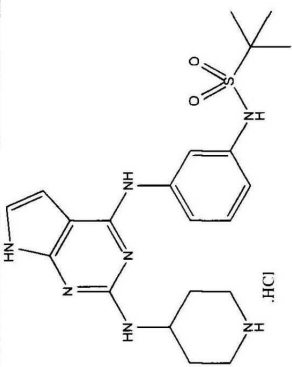
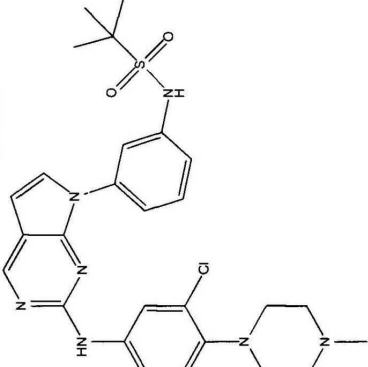
[0748]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.30	0.038						
	10	0.003						

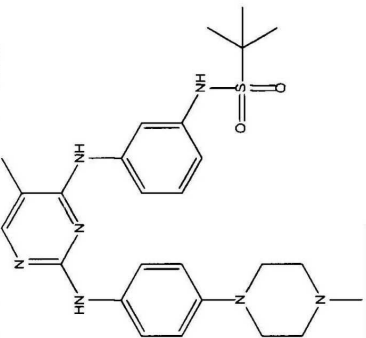
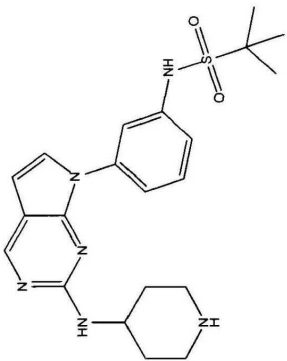
[0749]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	5.01	1.66						
	1.94	0.04						

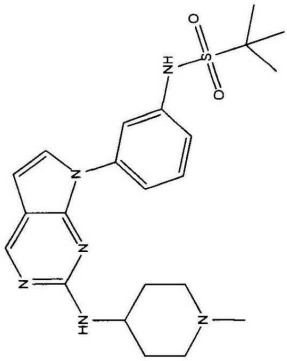
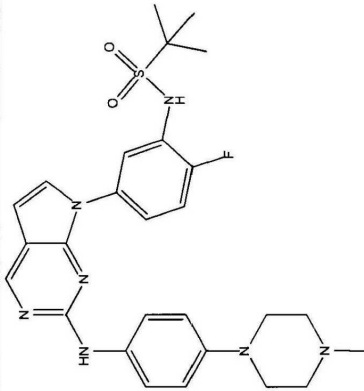
[0750]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	10						
	1.13	0.008						

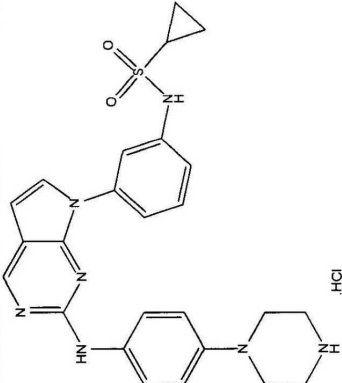
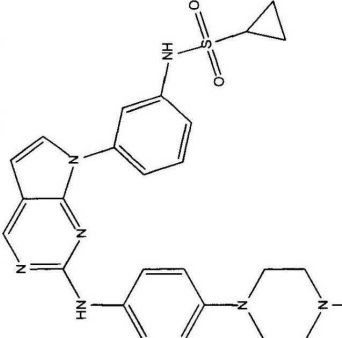
[0751]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.28	0.009						
	10	10						

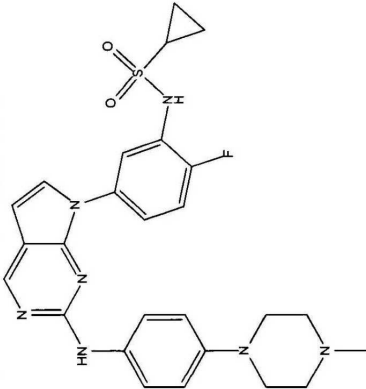
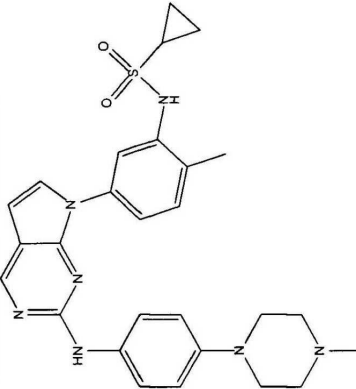
[0752]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.284	1000						
	0.128	0.035	0.0675	0.49	0.109	0.182	0.972	0.105

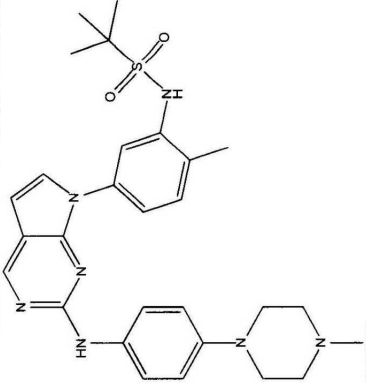
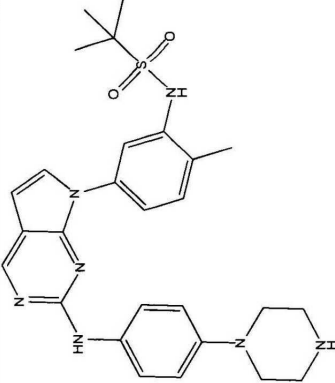
[0753]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.677	0.002	0.574	2.961	0.914	1.21	0.188	0.015
	1.46	0.0043	1.349	6.207	1.735	2.633		0.031

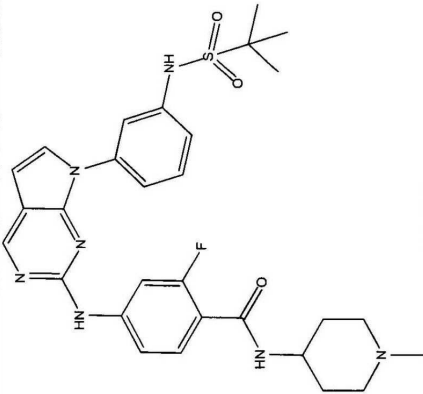
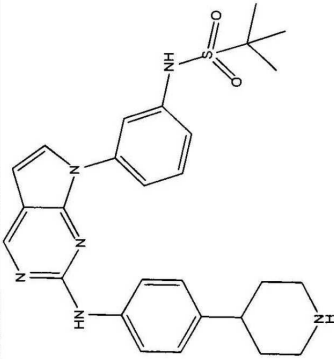
[0754]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.49	0.0153						
	3.055	0.0197						

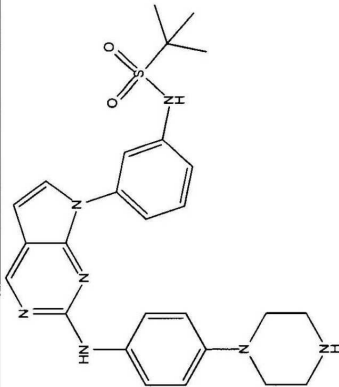
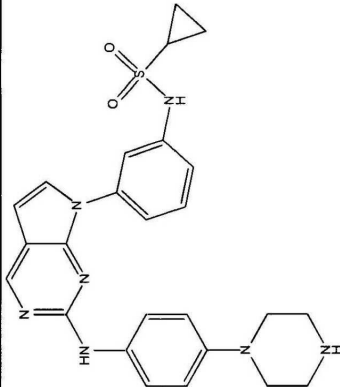
[0755]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.68	0.23						
	0.641	0.176						

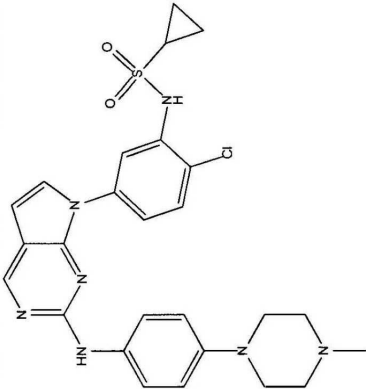
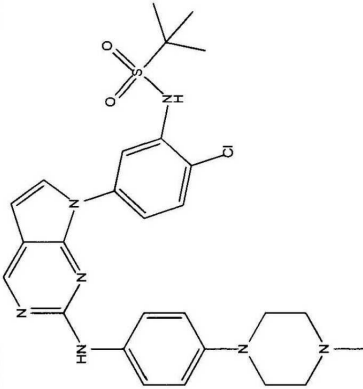
[0757]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.24	0.0115	0.156	0.314	0.089	0.23	0.057	0.103
	0.676	0.0204	0.325	1.4	0.57	0.322	0.473	0.1

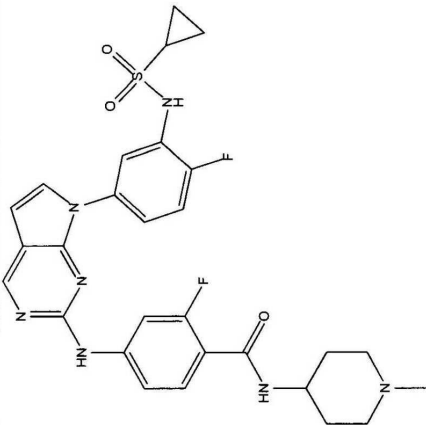
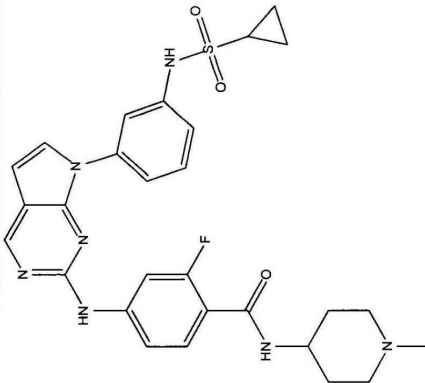
[0758]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD7(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.394	0.01						
	1.353	0.005						

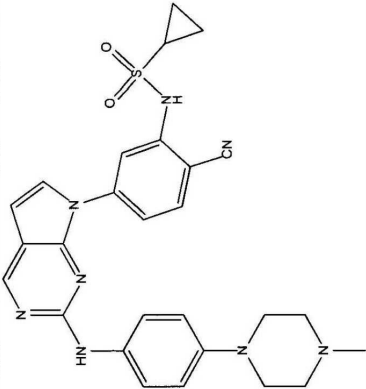
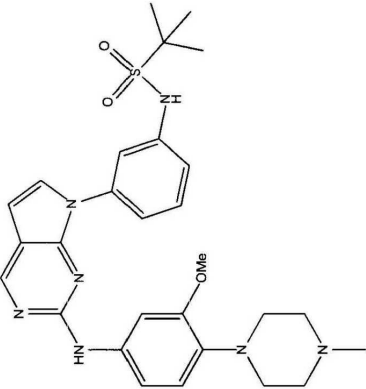
[0759]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.70	0.043						
	0.481	0.165						

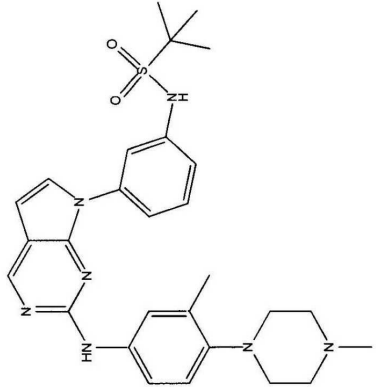
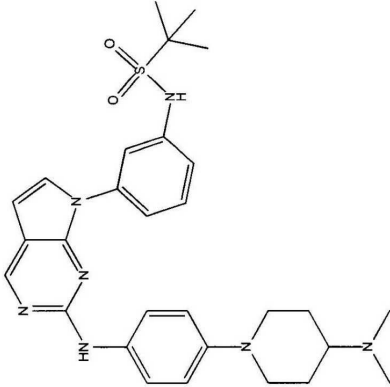
[0761]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.776	0.035						
	0.856	0.013						

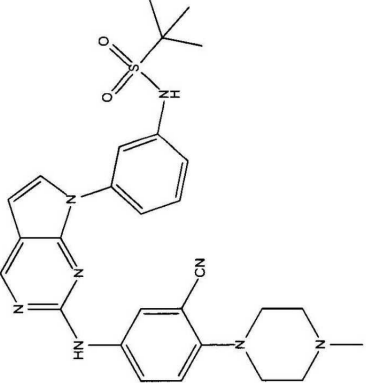
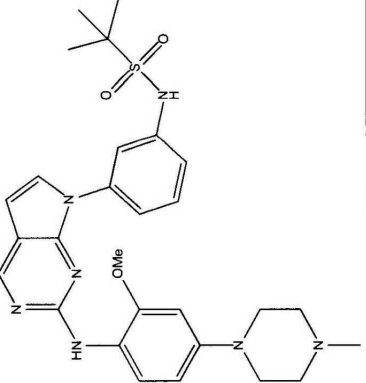
[0762]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.8	0.078						
	0.431	0.0052	0.13	0.743	0.161	0.363	0.293	0.082

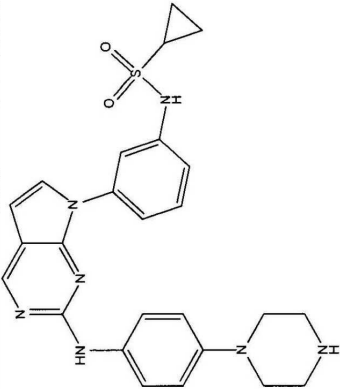
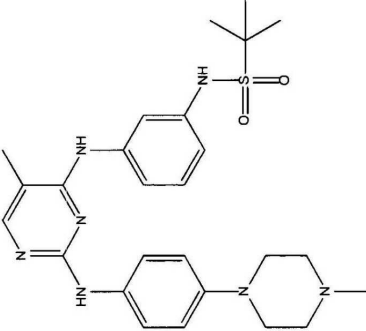
[0763]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.722	0.011						
	0.173	0.0073	0.062	0.632	0.164	0.406	0.4	0.081

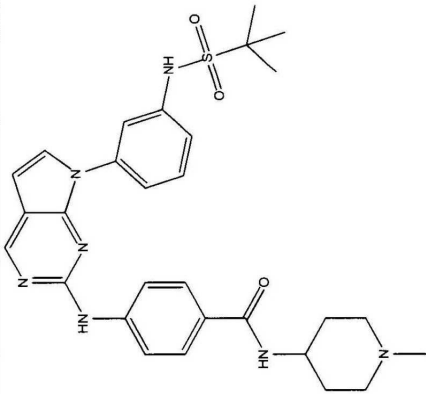
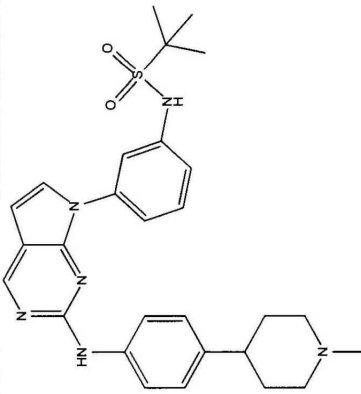
[0764]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.378	0.0189	0.491	1.15	0.248	1	1.1	0.338
	1.6	2.8						

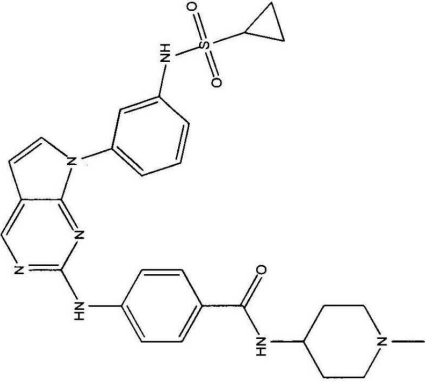
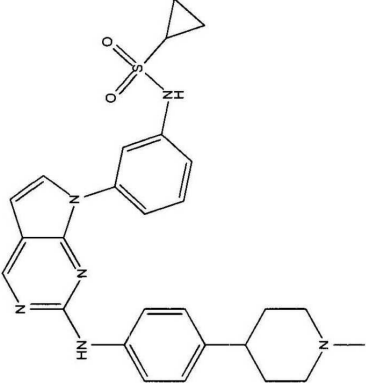
[0765]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.451	0.006						
	0.166	0.013						

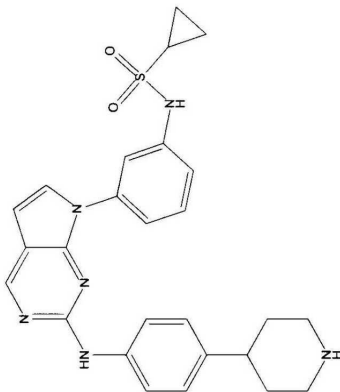
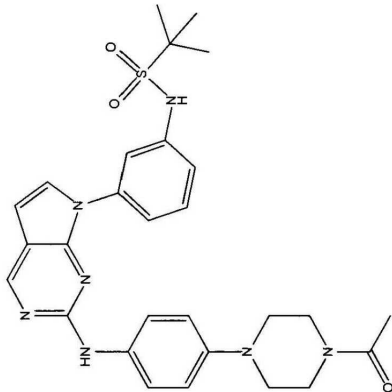
[0766]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.407	0.026						
	0.581	0.074						

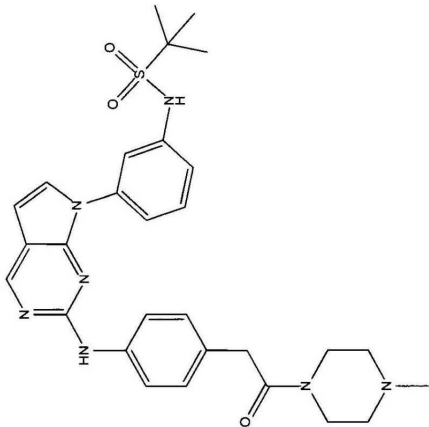
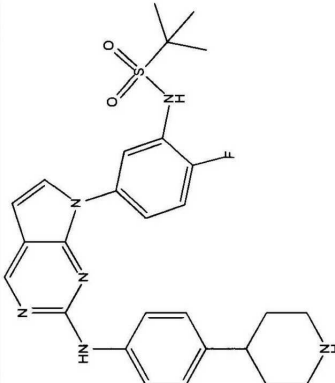
[0767]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.9	0.044						
	2.72	0.051						

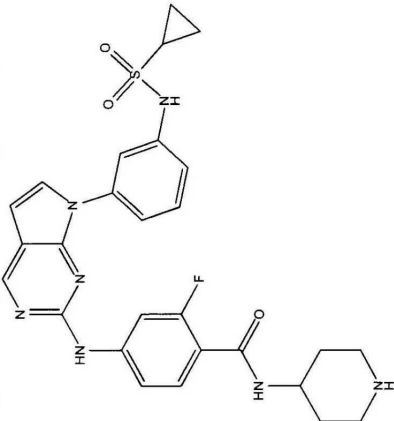
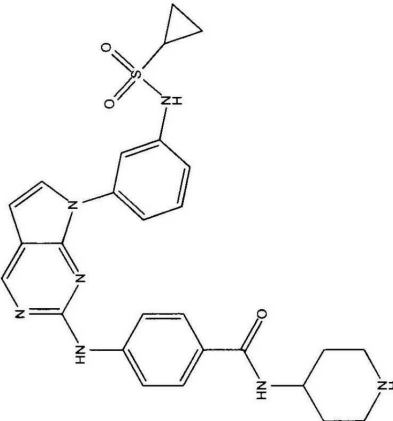
[0768]

Structure	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	3.21	0.071						
	2.5	0.045						

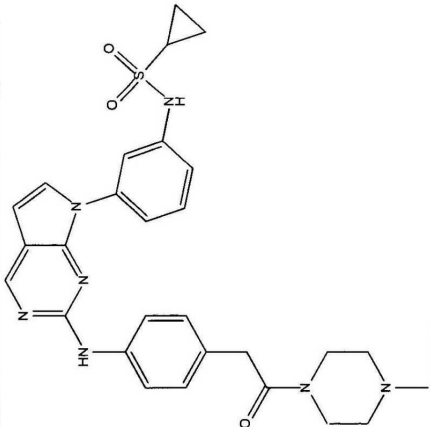
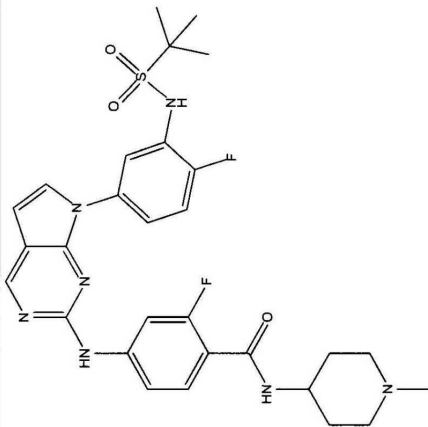
[0769]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.916	0.176						
	0.475	1.601						

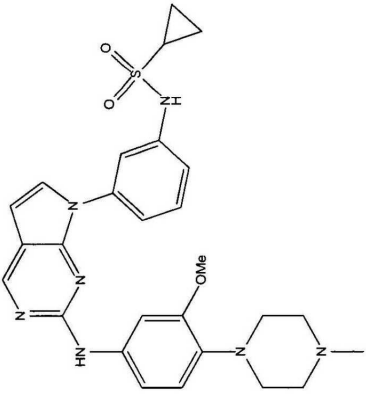
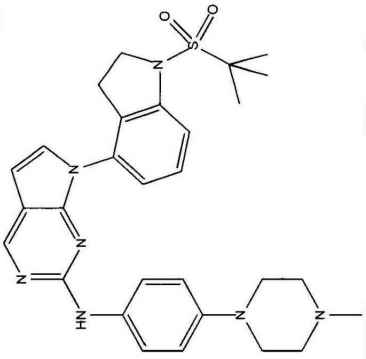
[0771]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.59	0.069						
	2.1	0.04						

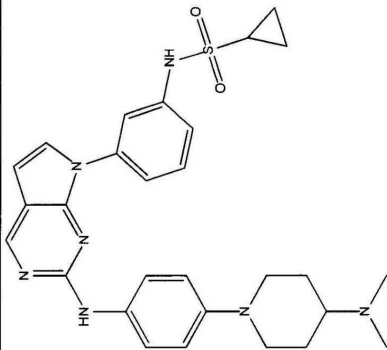
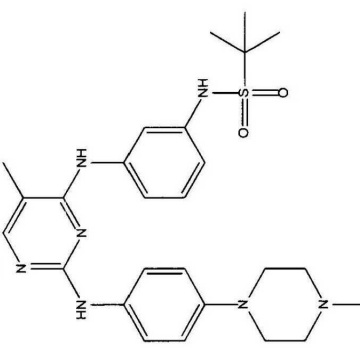
[0772]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	4.01	0.182						
	0.094	359.7						

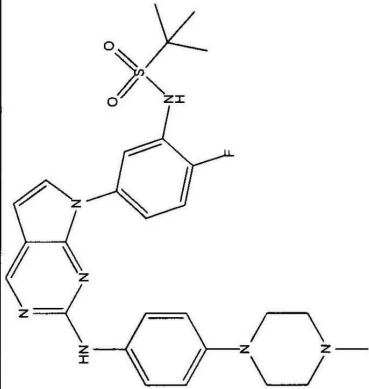
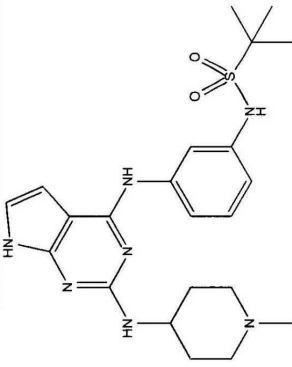
[0773]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.81	0.015						
	10	0.008						

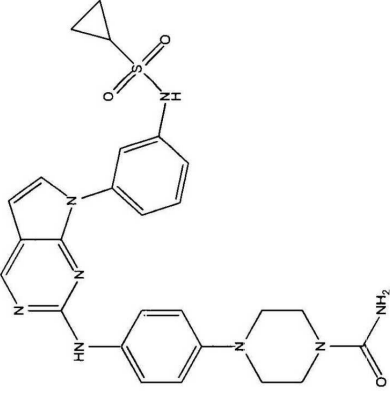
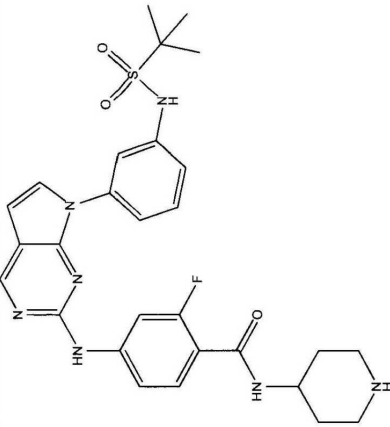
[0774]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.866	0.014						
	0.235	0.043						

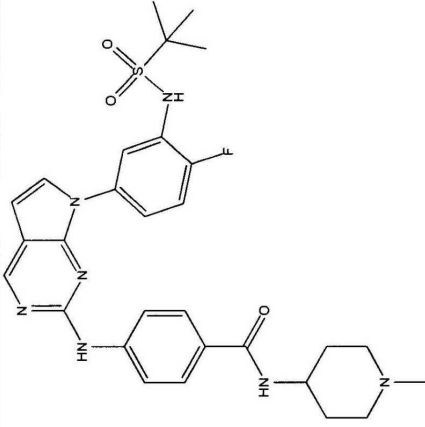
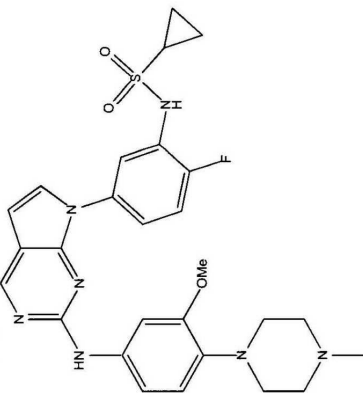
[0775]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.228	0.188						
	7.075	10						

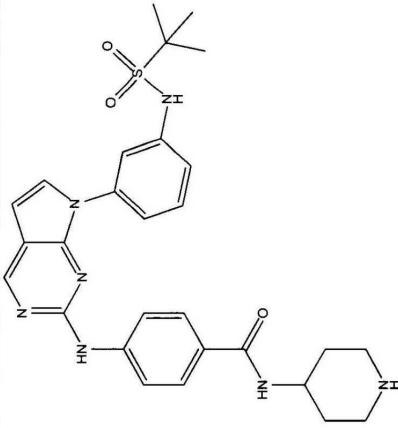
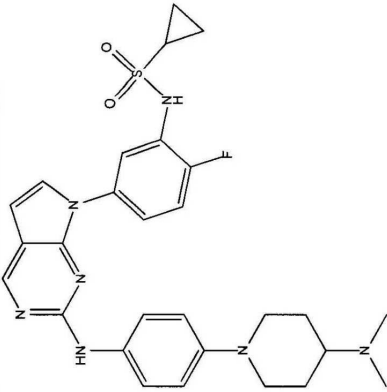
[0776]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	0.011						
	0.398	0.018	0.099	0.467	0.078	0.312	0.206	0.242

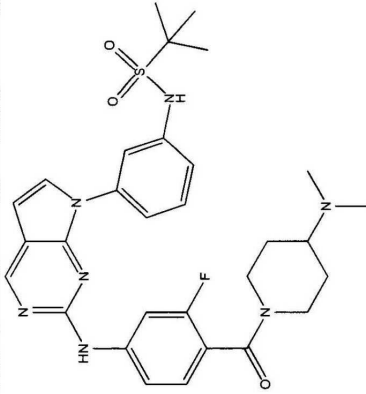
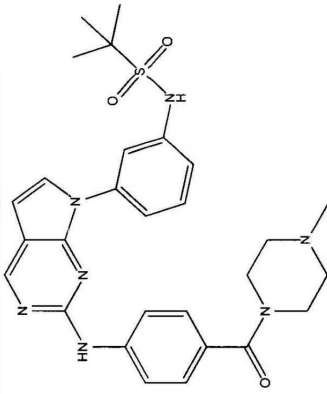
[0777]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.372	0.177						
	0.989	0.029						

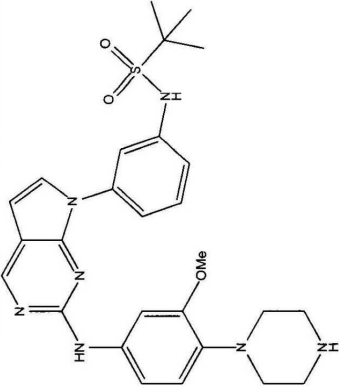
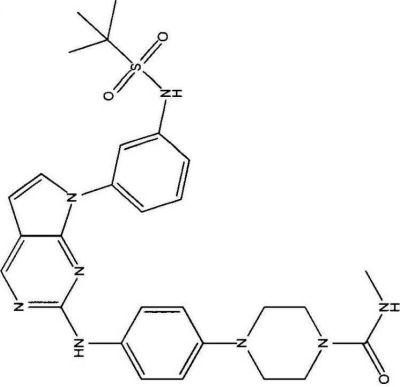
[0778]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.649	0.024						
	1.01	0.01						

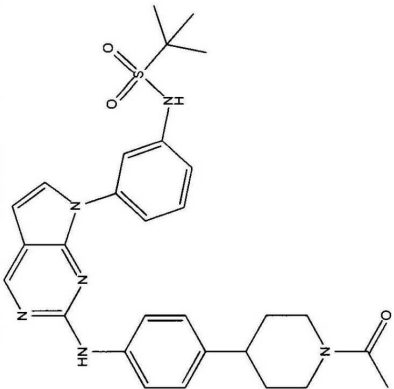
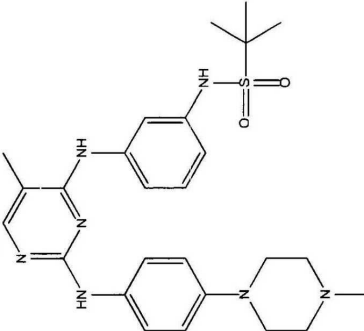
[0779]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.246	0.02	0.029	0.318	0.117	0.189	1.1	0.292
	0.771	0.028						

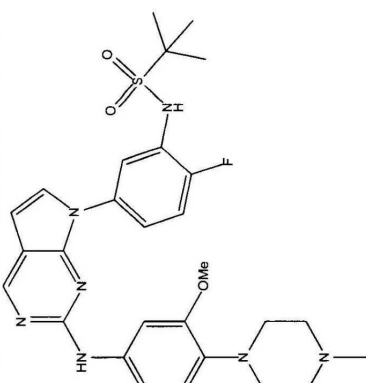
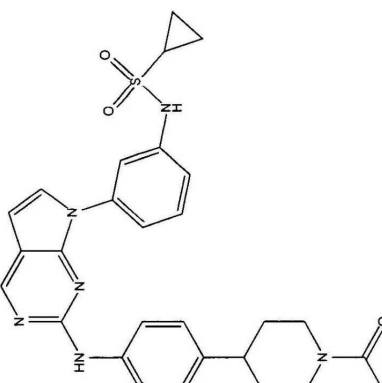
[0780]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.402	0.0028	0.128	0.548	0.142	0.32	0.275	0.112
	3.2	0.019						

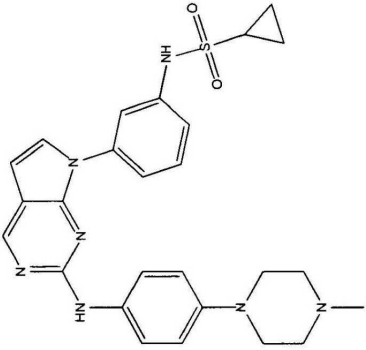
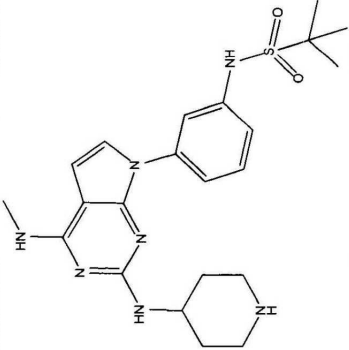
[0781]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	0.456						
	0.278	0.0066						

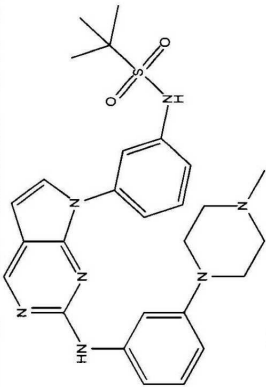
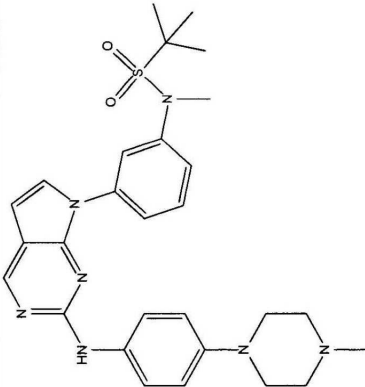
[0782]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.272	0.09						
	10	0.14						

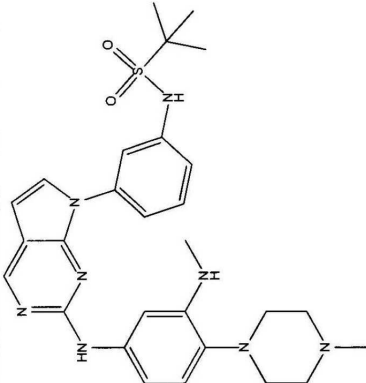
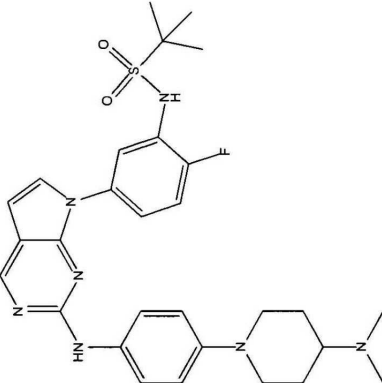
[0783]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.8	0.008						
	0.774	10						

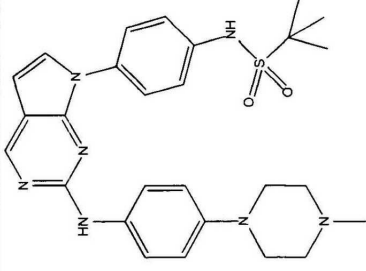
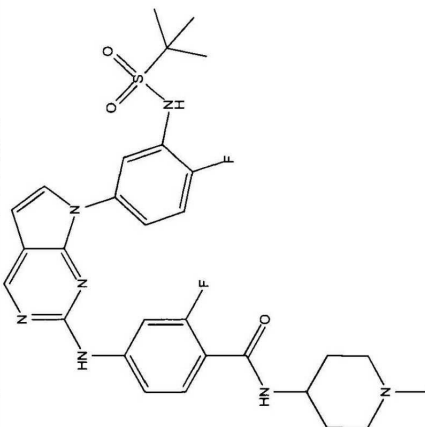
[0784]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.7	0.074						
	1.1	0.009						

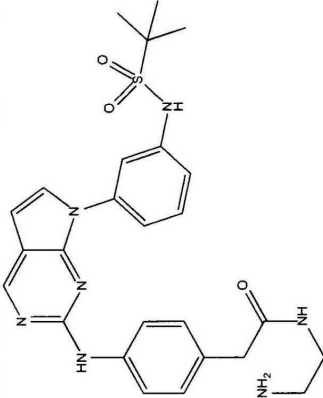
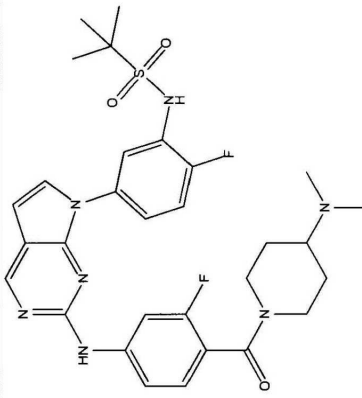
[0785]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.561	0.022						
	0.258	0.082						

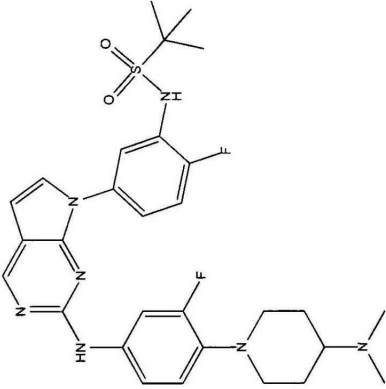
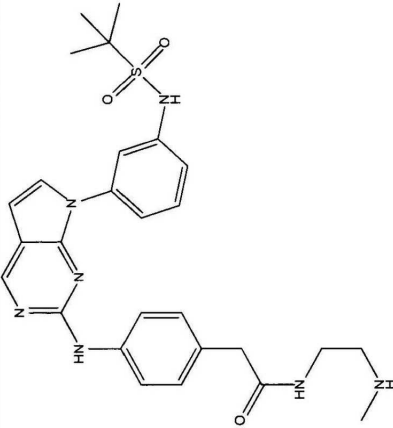
[0786]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	0.0007						
	0.134	0.13						

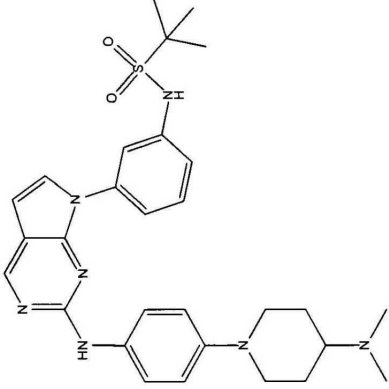
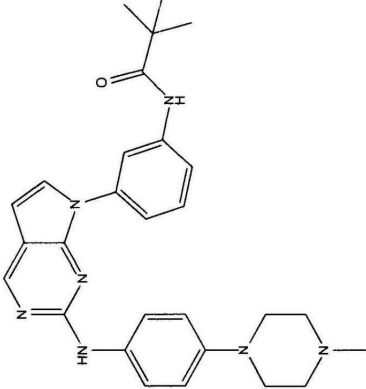
[0787]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.406	0.064						
	0.123	0.17						

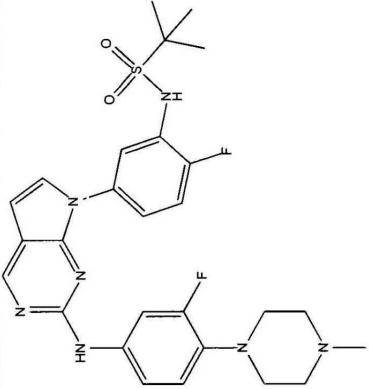
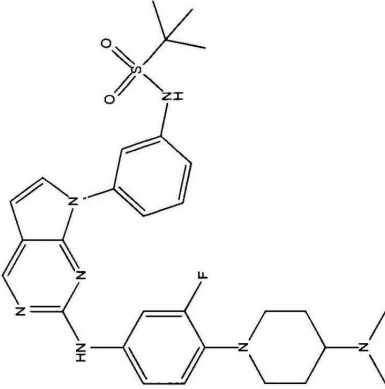
[0788]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.063	0.027	0.088	0.231	0.049	0.14	2.1	0.193
	0.205	0.05	0.067	0.576	0.117	0.268	0.178	0.253

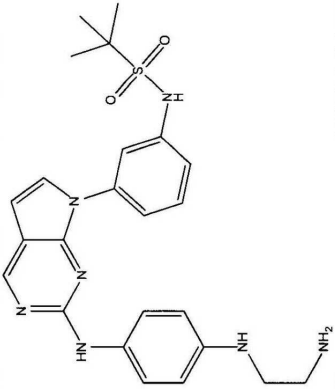
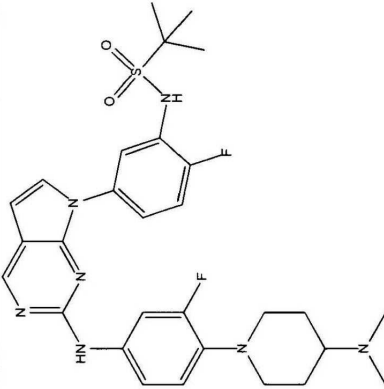
[0789]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.19	0.005						
	10	0.054						

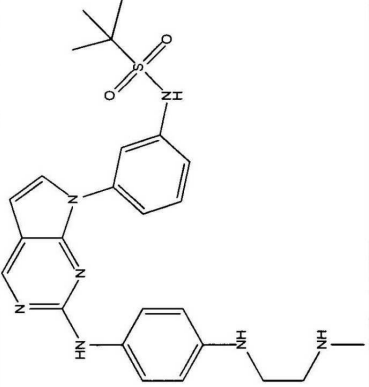
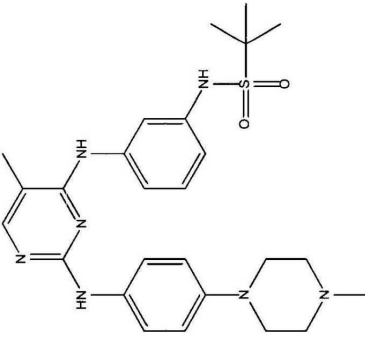
[0790]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.149	0.062						
	0.131	0.003						

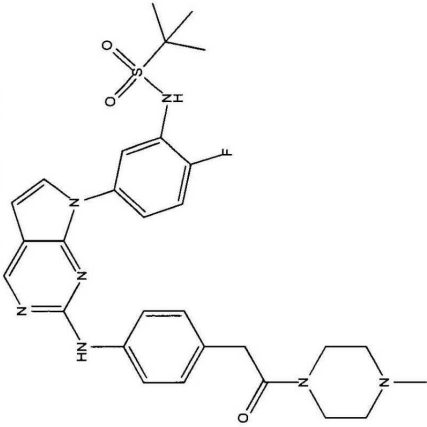
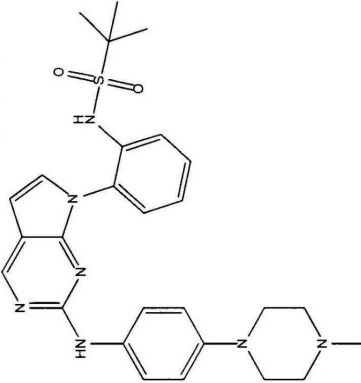
[0791]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.682	0.02						
	0.153	0.027						

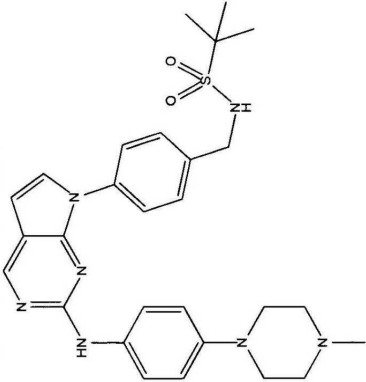
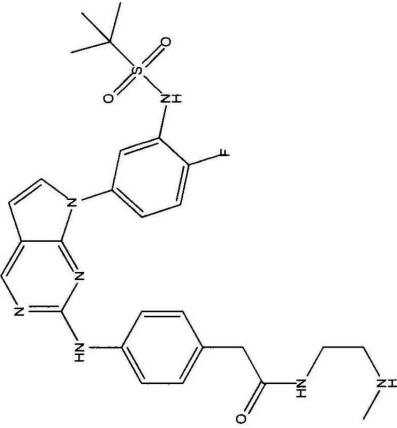
[0792]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.407	0.024						
	0.316	0.0093						

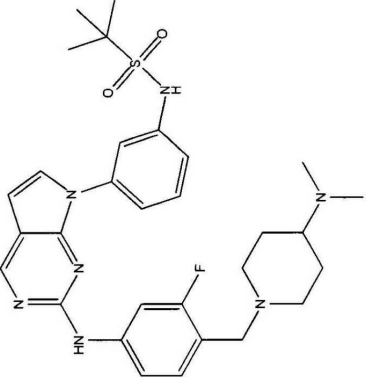
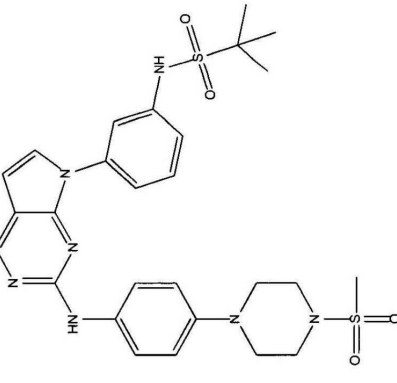
[0793]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.643	0.239						
	10	2.4						

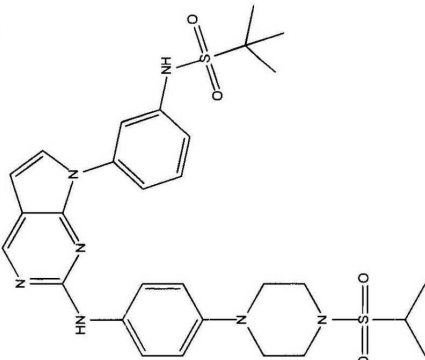
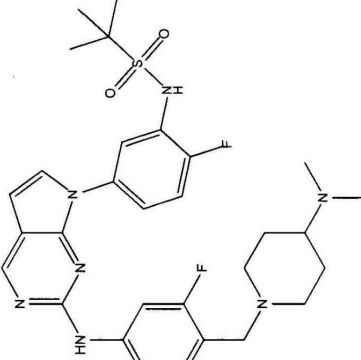
[0794]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	0.00018						
	0.193	0.359						

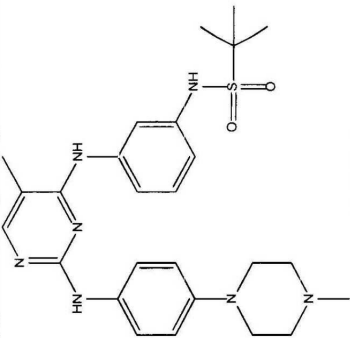
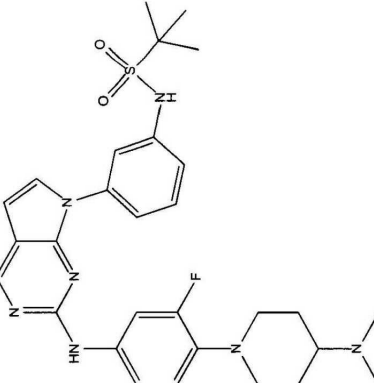
[0795]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.145	0.051						
	4.6	0.04						

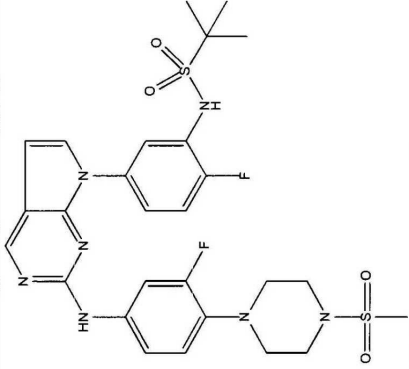
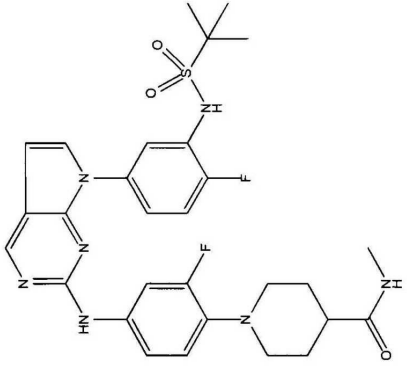
[0796]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	8.3	0.12						
	0.105	0.265						

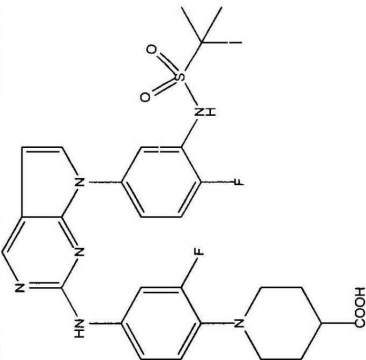
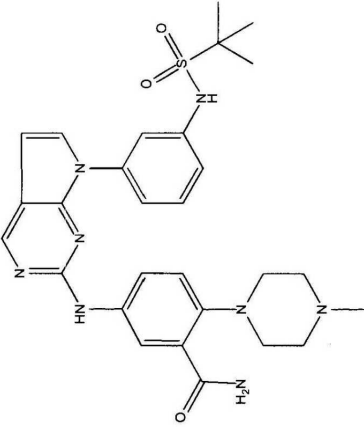
[0797]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.138	0.01						
	0.131	0.003						

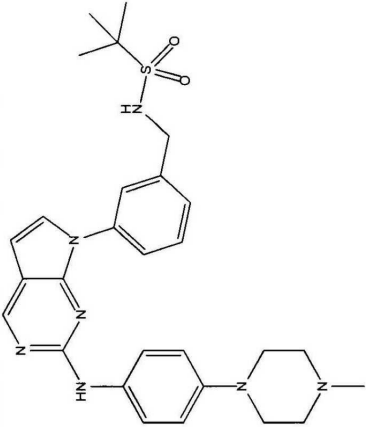
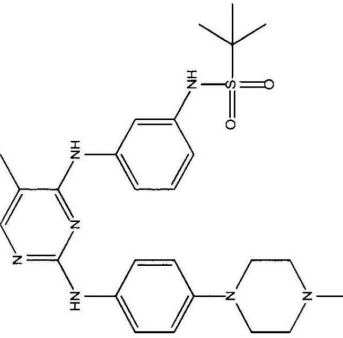
[0798]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.4	0.4						
	0.735	0.123						

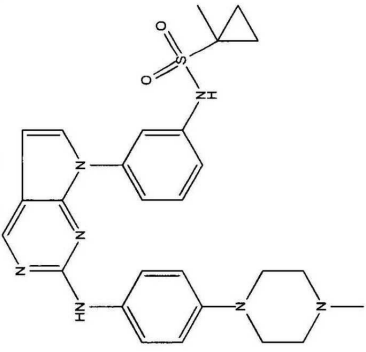
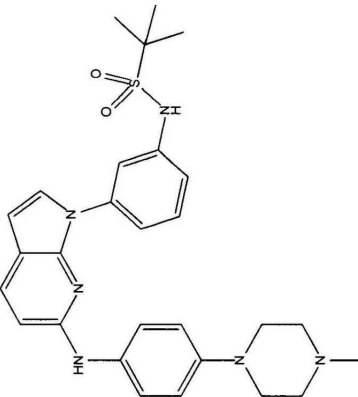
[0799]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.1	0.12						
	0.577	0.072						

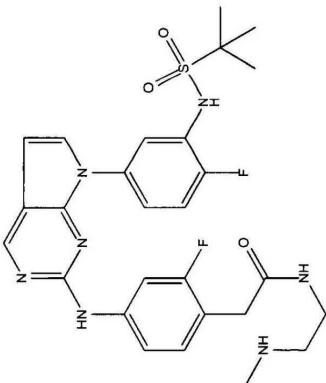
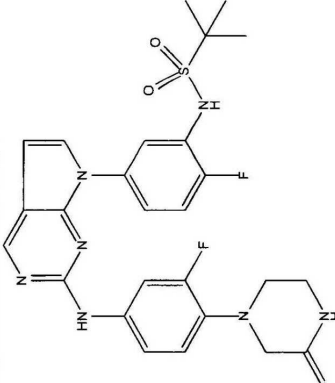
[0800]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	8.3	0.003						
	0.141	0.006						

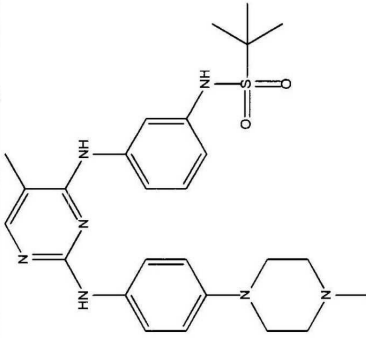
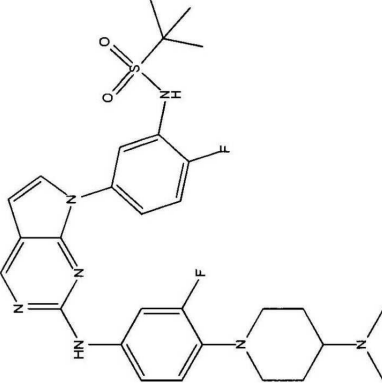
[0801]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD7(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.93	0.012						
	10	10						

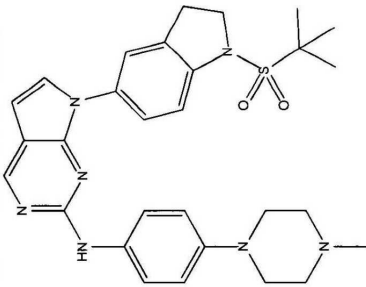
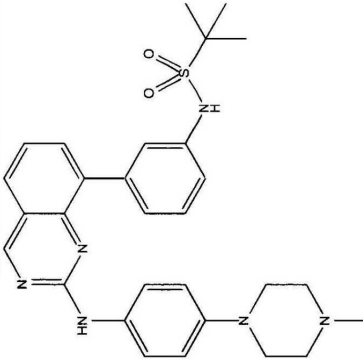
[0802]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.142	0.251						
	0.295	0.142						

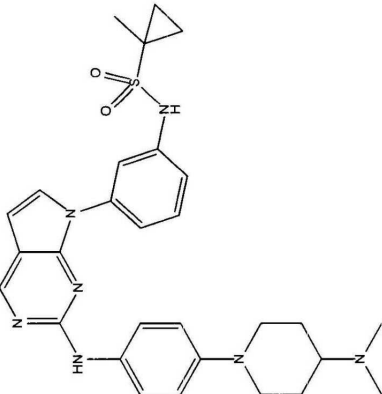
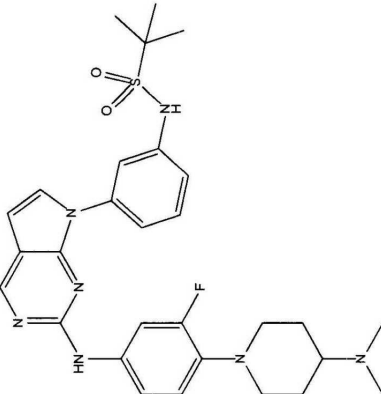
[0803]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.155	0.007						
	0.063	0.027						

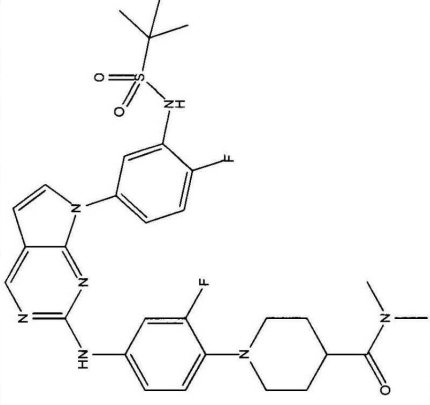
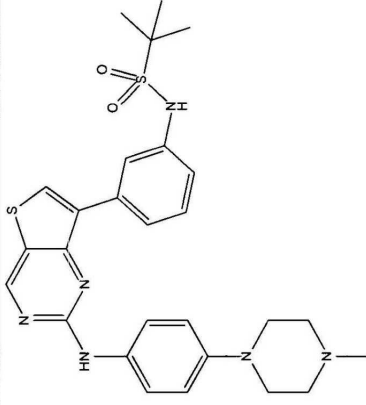
[0804]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	10	0.0006						
	3.8	0.01						

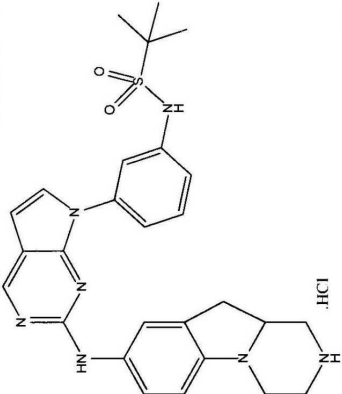
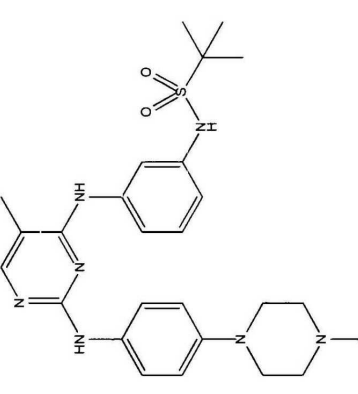
[0805]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.636	0.006						
	0.377	0.0044						

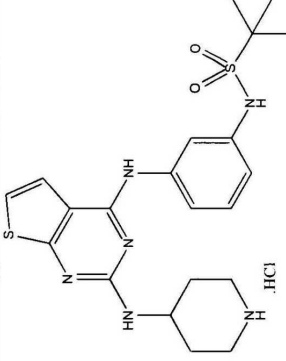
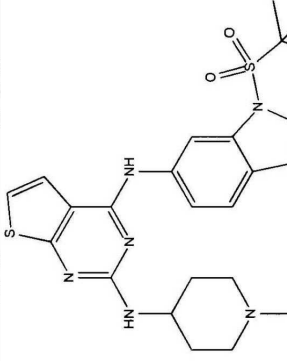
[0806]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.491	0.129						
	0.375	0.0048						

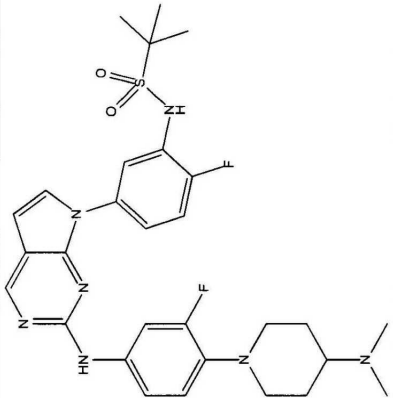
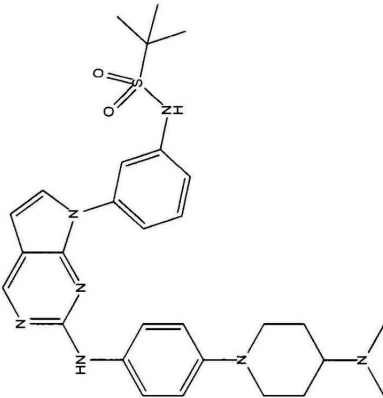
[0807]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.393	0.018						
	0.208	0.014						

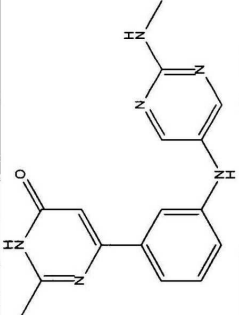
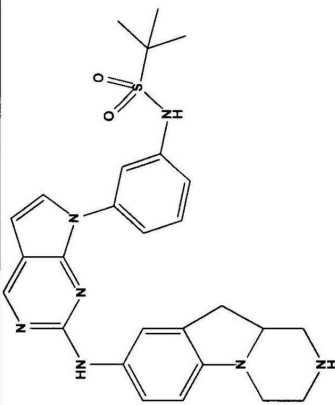
[0808]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.2	10						
	0.315	10						

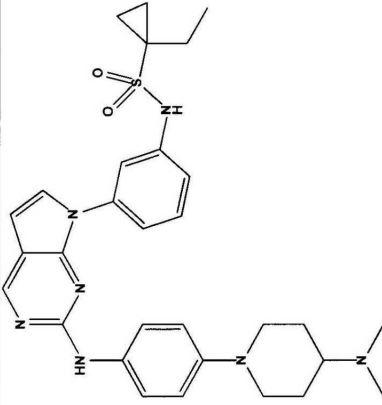
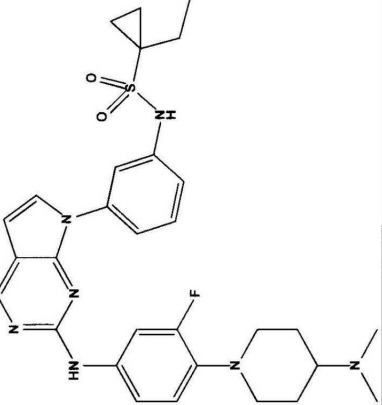
[0809]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.063	0.043						
	0.229	0.0065						

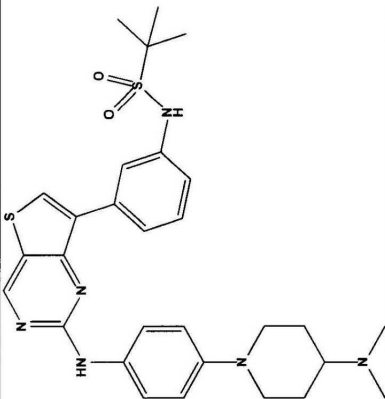
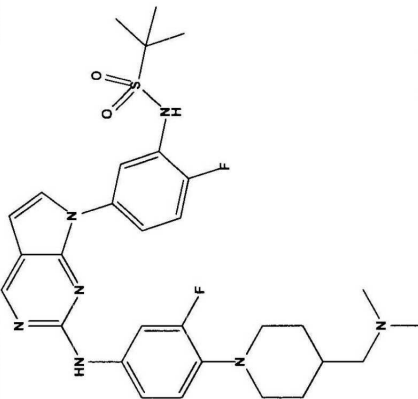
[0810]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	NA	NA						
	0.306	0.013						

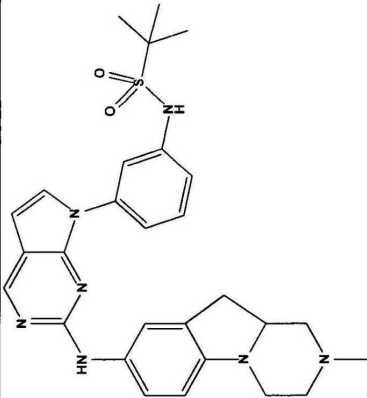
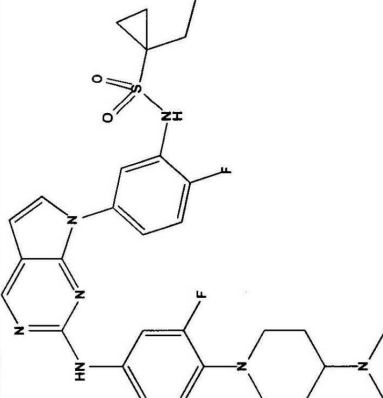
[0811]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.4	0.0047						
	1.5	0.005						

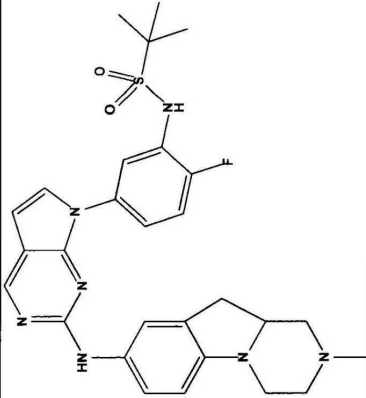
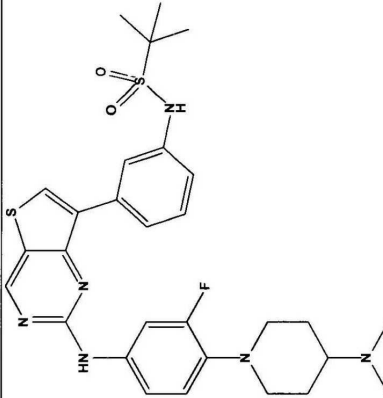
[0812]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.368	0.003						
	0.143	0.083						

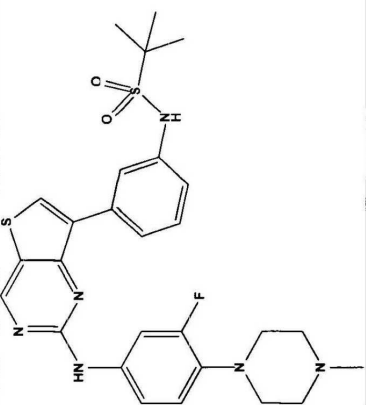
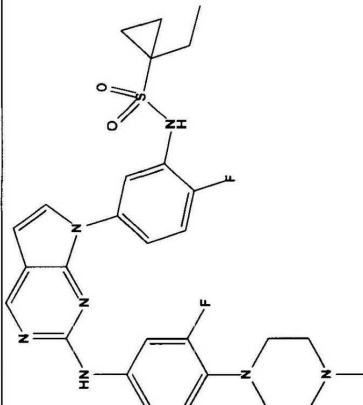
[0813]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.366	0.014						
	0.963	0.024						

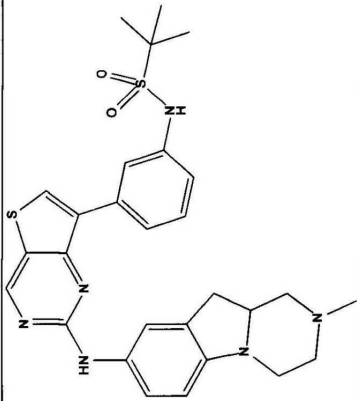
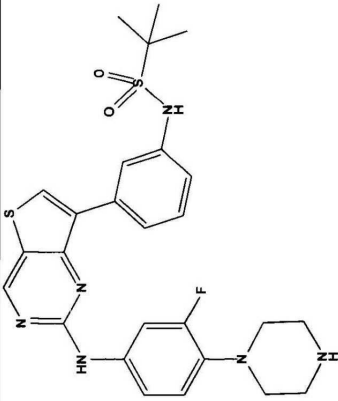
[0814]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.321	0.137						
	0.297	0.004						

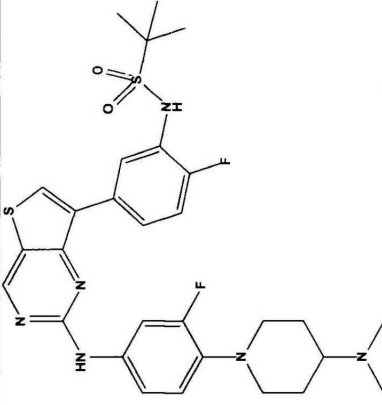
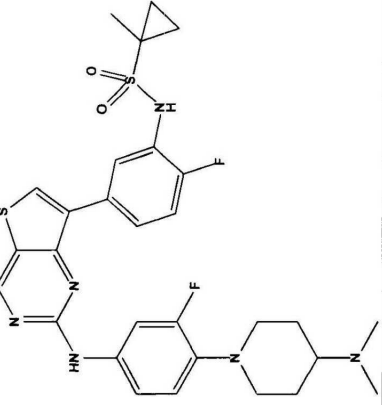
[0815]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.393	0.018						
	1.5	0.103						

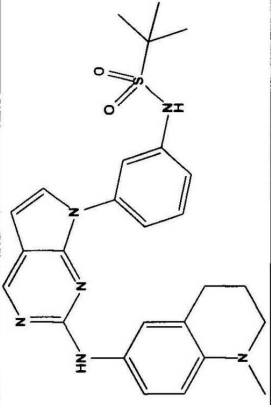
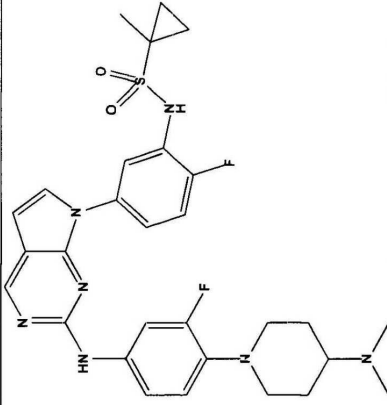
[0816]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.607	0.002						
	0.295	0.002	0.193	0.506	0.181	0.308	0.169	0.061

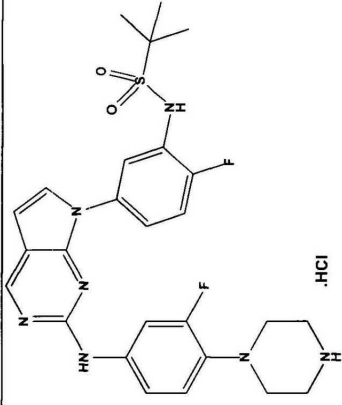
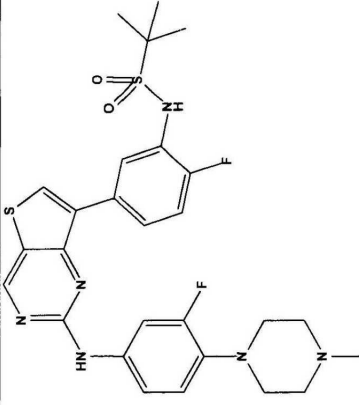
[0817]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.108	0.008	0.091	0.292	0.11	0.177	0.927	0.097
	0.233	0.011	0.203	0.605	0.196	0.329	0.734	0.06

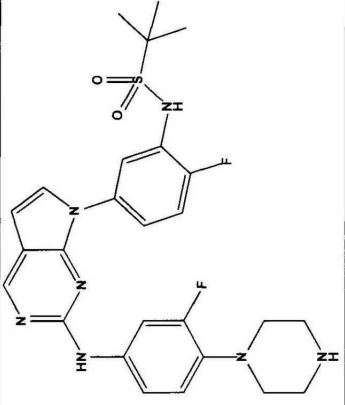
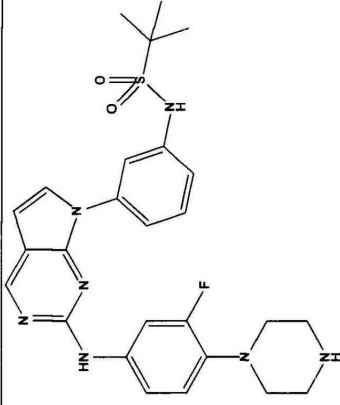
[0818]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.8	0.07						
	0.248	0.02						

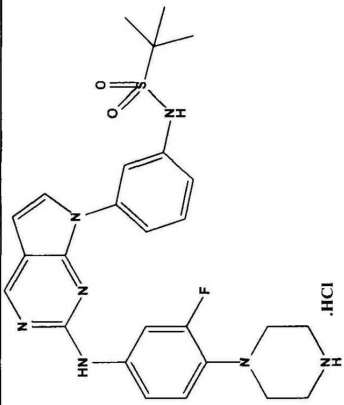
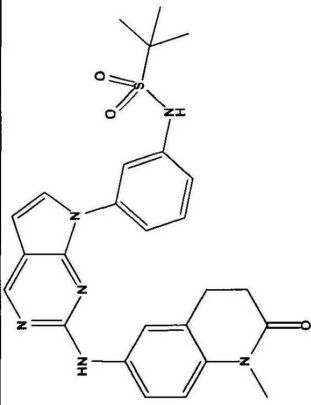
[0819]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.06	0.033	0.064	0.216	0.059	0.118	2.1	0.272
	0.228	0.036						

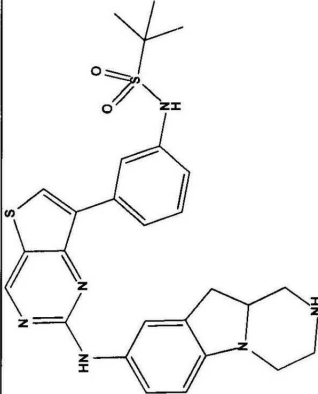
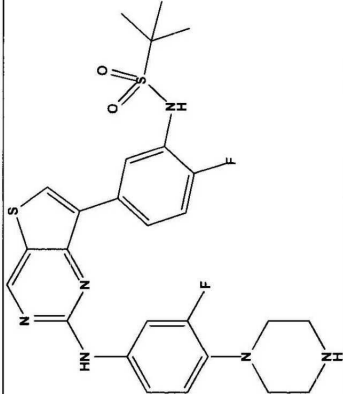
[0820]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.125	0.076						
	0.248	0.0096						

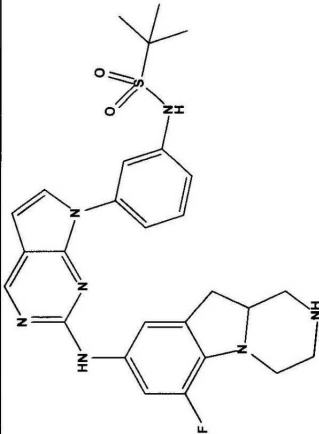
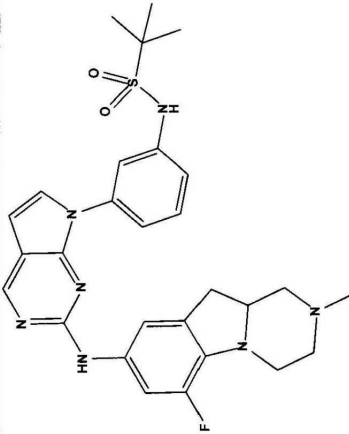
[0821]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.174	0.008						
	3.2	0.035						

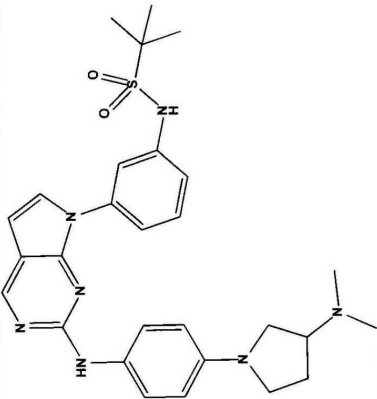
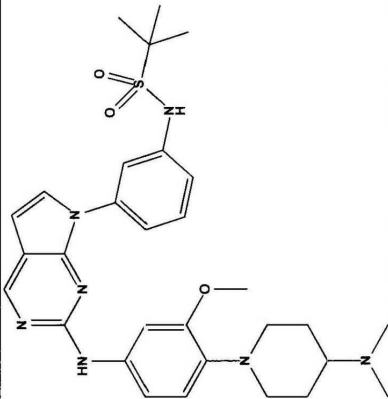
[0822]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.318	0.005						
	0.162	0.051						

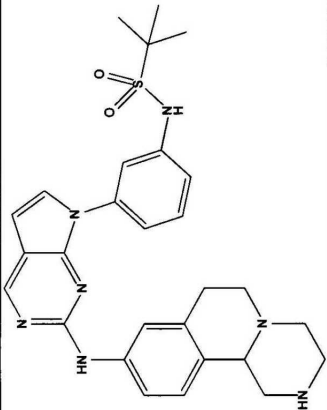
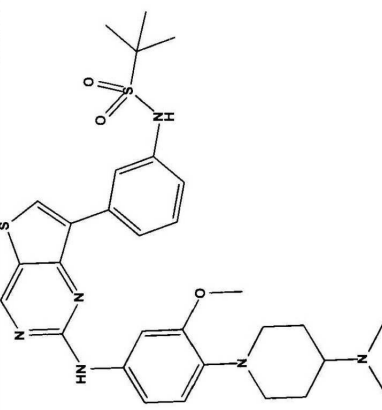
[0823]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD1(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.3	0.006						
	0.571	0.014						

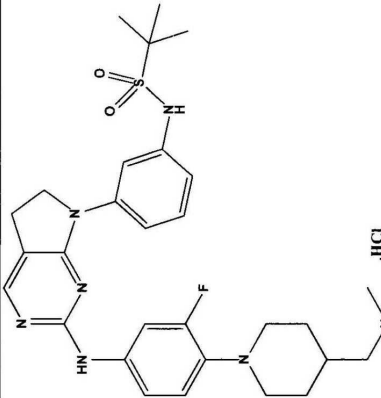
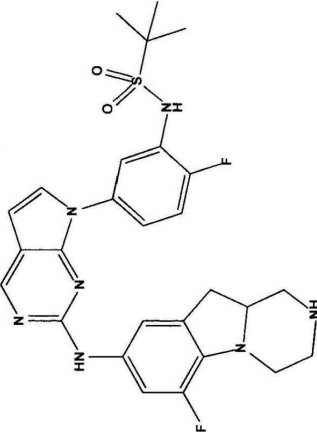
[0824]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.854	0.037						
	0.421	0.002						

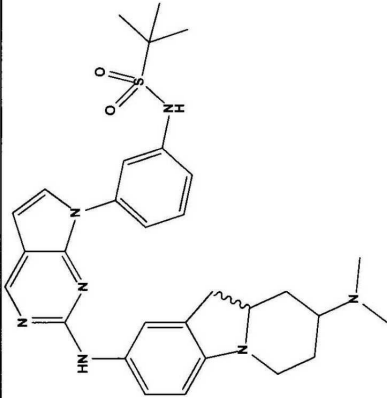
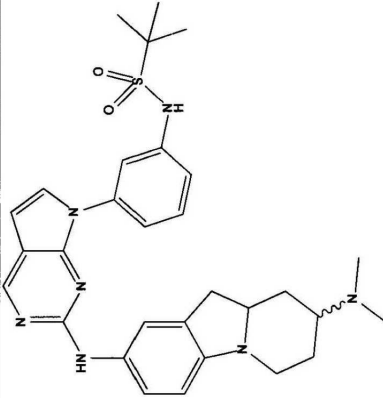
[0825]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD7(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.75	0.037						
	0.56	0.001						

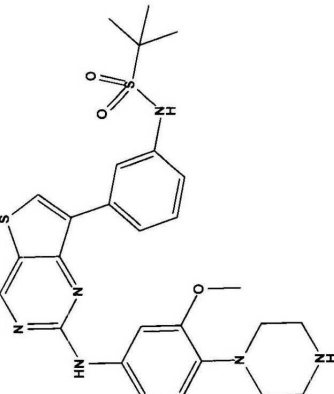
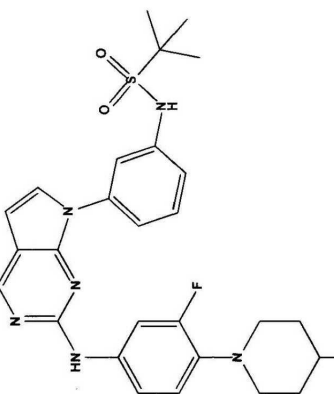
[0826]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.58	0.009						
	0.079	0.04	0.085	0.235	0.081	0.185	3.7	0.206

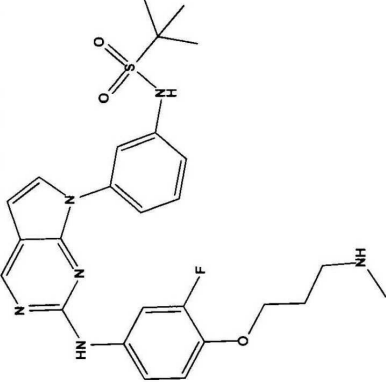
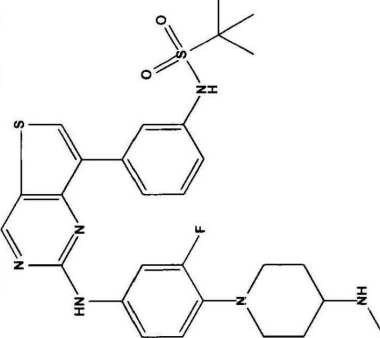
[0827]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.268	0.008						
	0.105	0.012						

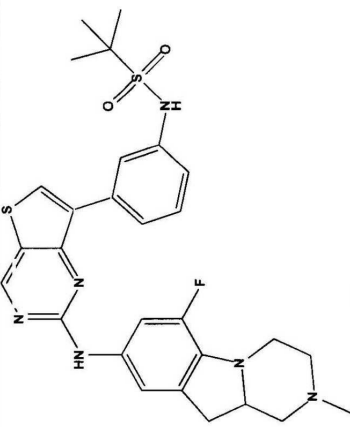
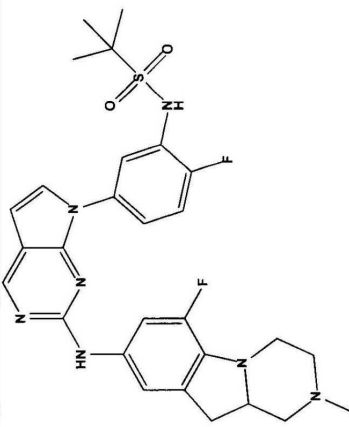
[0828]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.356	0.004						
	0.357	0.006						

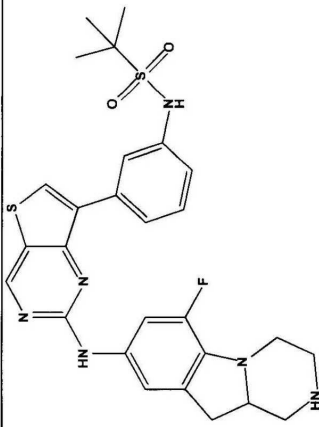
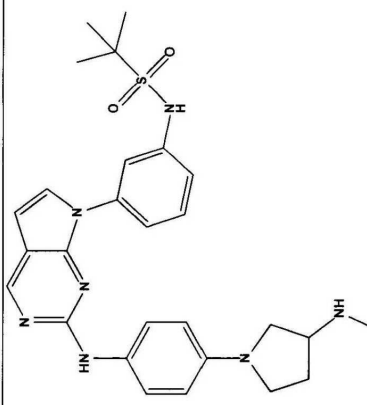
[0829]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.337	0.022						
	0.431	0.002						

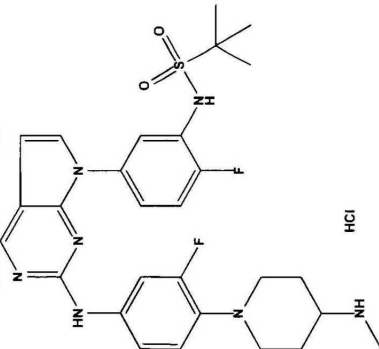
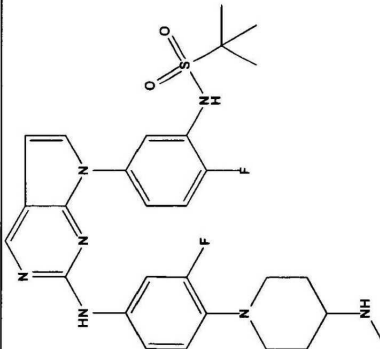
[0830]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	1.8	0.007						
	0.383	0.056						

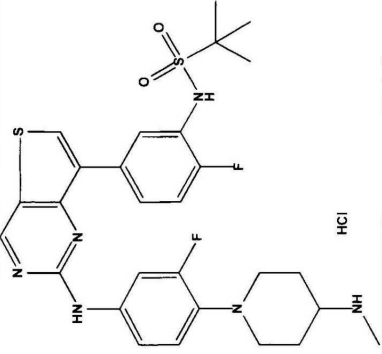
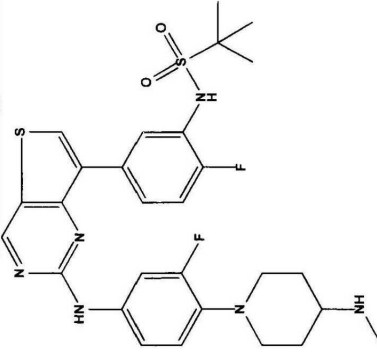
[0832]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.766	0.005						
	0.538	0.017						

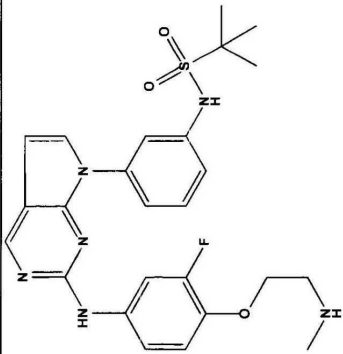
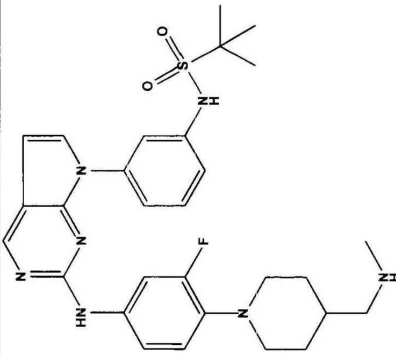
[0833]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.123	0.039	0.086	0.36	0.097	0.185	1.5	0.173
	0.15	0.052	0.088	0.42		0.302	9.9	0.608

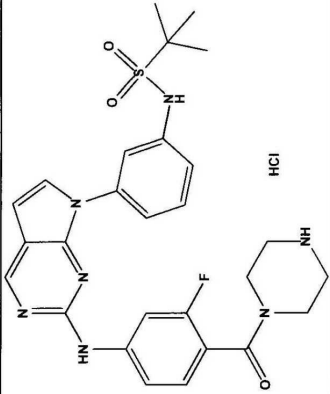
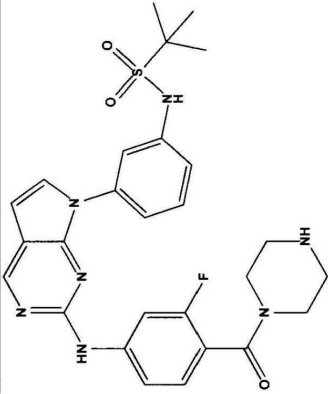
[0834]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.192	0.01	0.092	0.67	0.154	0.223	1.2	0.082
	0.308	0.021						

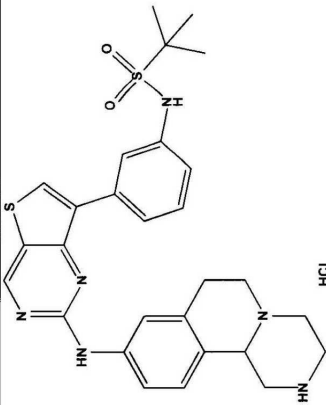
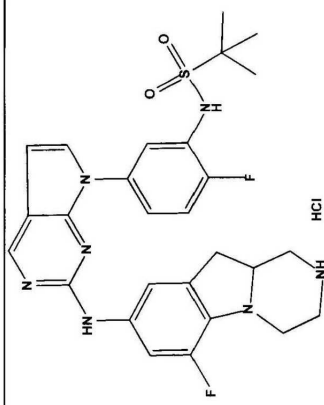
[0835]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	2.3	0.05						
	0.22	0.007						

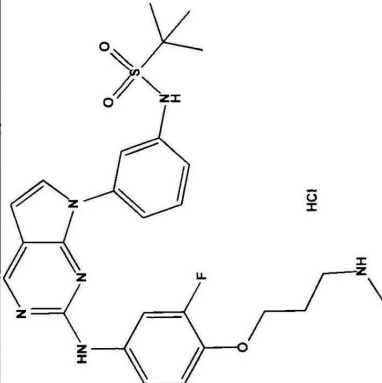
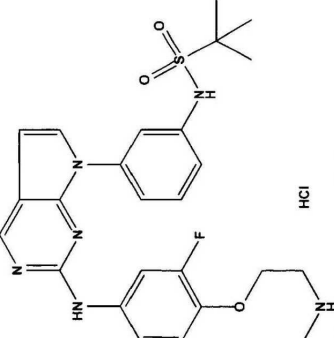
[0836]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.125	0.052	0.054	0.473	0.158	0.268	0.992	0.403
	0.082	0.028	0.054	0.369	0.123	0.194	0.587	0.334

[0837]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.109	0.002	0.131	0.489	0.1	0.281	0.044	0.018
	0.115	0.061	0.12	0.353	0.083	0.292	10	0.285

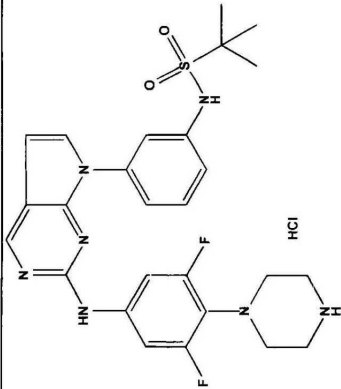
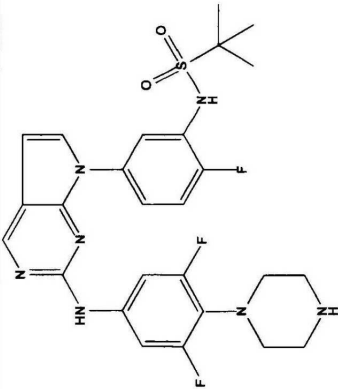
[0838]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRD7(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
	0.2	0.027						
	1.3	0.079						

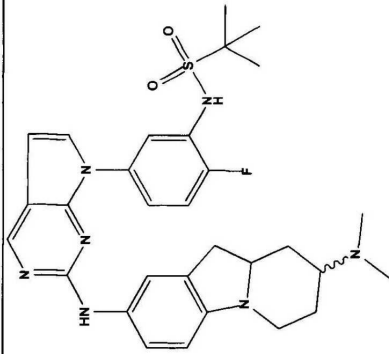
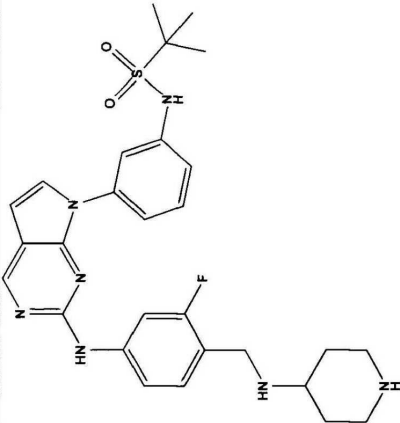
[0839]

[illegible]

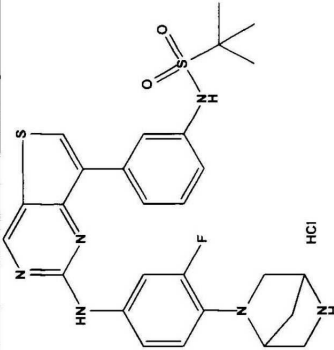
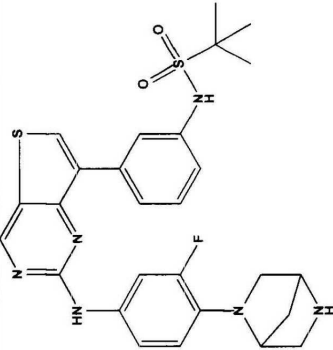
[0840]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

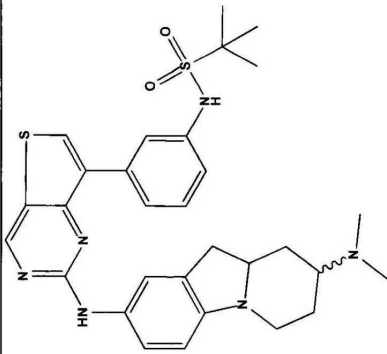
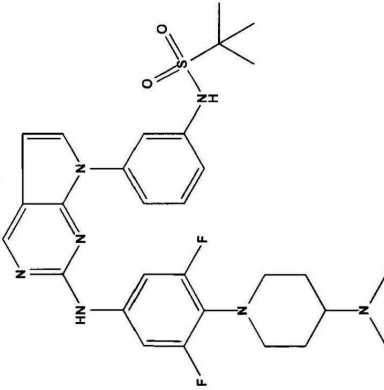
[0841]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

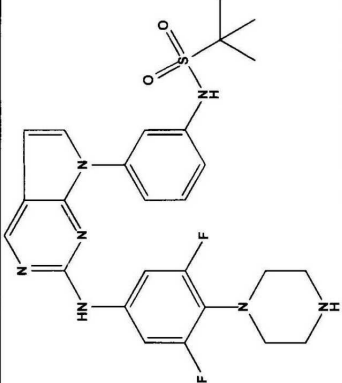
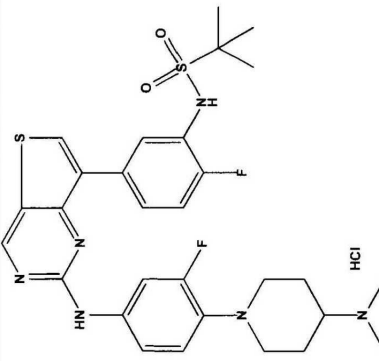
[0842]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

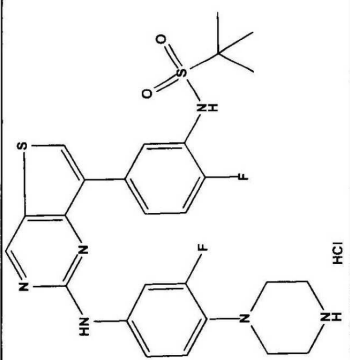
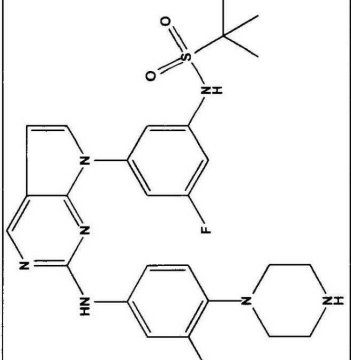
[0843]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

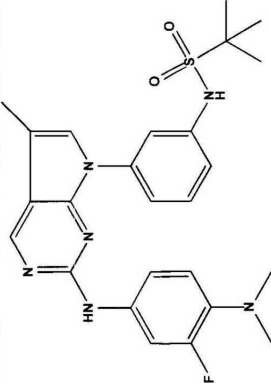
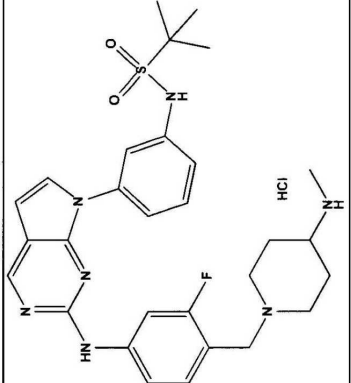
[0844]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

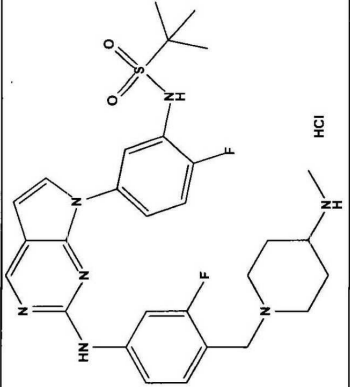
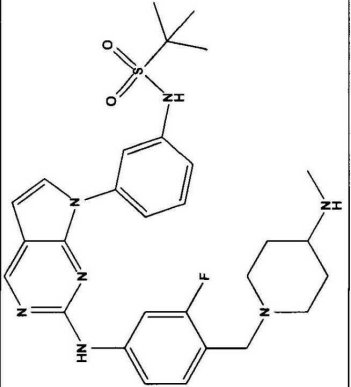
[0845]

BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
							
							

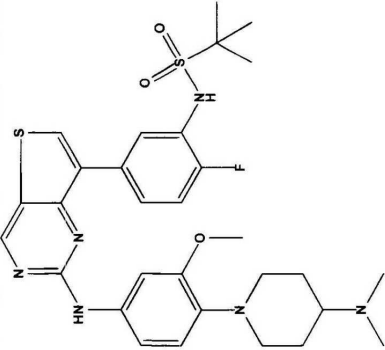
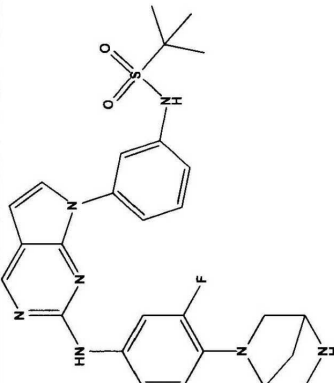
[0846]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

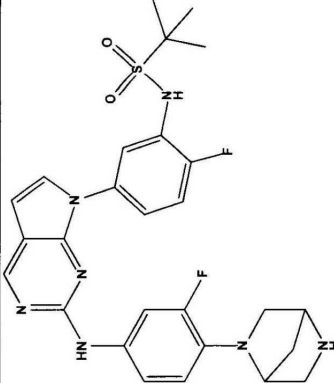
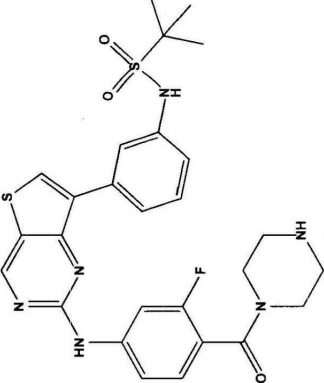
[0847]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

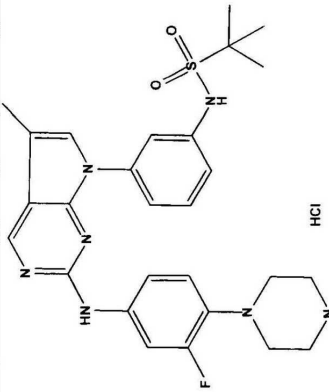
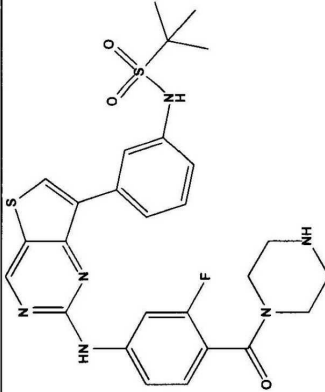
[0848]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

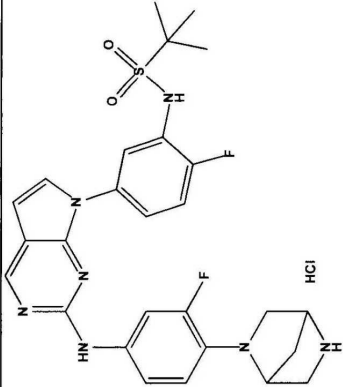
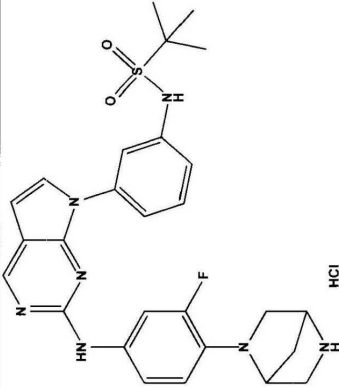
[0849]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

[0850]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

[0851]

Structure	BRD4(1) IC50 (μ M)	JAK2 IC50 (μ M)	BRD4(2) IC50 (μ M)	BRD2(1) IC50 (μ M)	BRD3(1) IC50 (μ M)	BRDT(1) IC50 (μ M)	JAK1 IC50 (μ M)	JAK3 IC50 (μ M)
								
								

[0852]