



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018112953, 09.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.09.2015 US 62/217,544

(43) Дата публикации заявки: 14.10.2019 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.04.2018(86) Заявка РСТ:
US 2016/051017 (09.09.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/044792 (16.03.2017)Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 13, стр. 5,
ООО "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

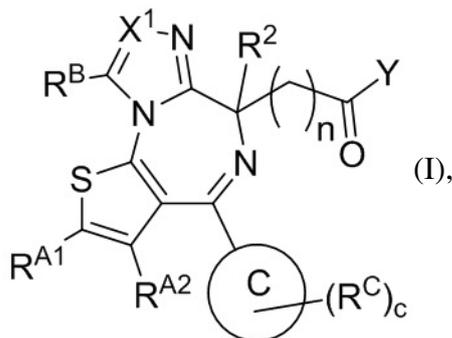
**ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЮТ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

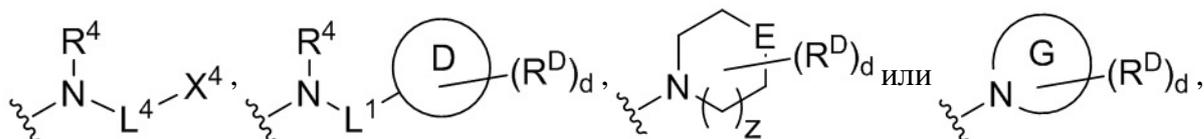
**БРАДНЕР Джеймс И. (US),
ЦИ Цзюнь (US),
ТАНАКА Минору (US)**(54) **АЦЕТАМИДТИЕНОТРИАЗОЛОДИАЗЕПИНЫ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер, где
Y характеризуется формулой:



где

R³ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил или группу, защищающую азот;

L^1 представляет собой необязательно замещенный алкилен;

L^4 представляет собой незамещенный разветвленный алкилен или замещенный алкилен;

X^4 представляет собой галоген, $-OR^f$, $-SR^f$ или $-N(R^f)_2$;

кольцо D представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит один гетероатом, и гетероатом представляет собой N;

кольцо G представляет собой бициклическое гетероциклическое или бициклическое гетероарильное кольцо, где кольца содержат ровно два общих атома;

E представляет собой O, S, NR^E или CHR^E , где R^E представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

в каждом случае R^D независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил,

необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$, или два R^D , присоединенные к соседним атомам, соединены с образованием необязательно замещенного карбоциклического, необязательно замещенного гетероциклического, необязательно замещенного арильного, необязательно замещенного гетероарильного кольца;

z равняется 0, 1 или 2; и

d равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{A1} представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

R^{A2} представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

X^1 представляет собой N или CR^5 , где R^5 представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

R^B представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

кольцо C представляет собой арил или гетероарил;

в каждом случае R^C независимо представляет собой галоген, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенный карбоциклил, обязательно замещенный гетероциклил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный ацил, обязательно замещенный сульфонил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

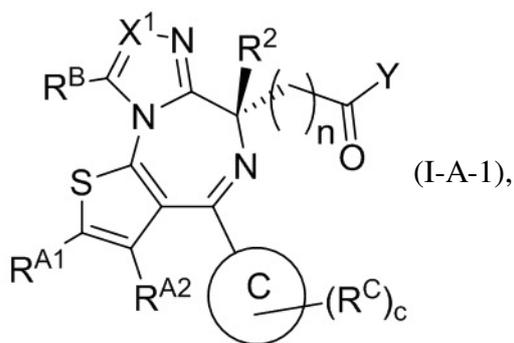
s равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой водород, галоген или обязательно замещенный алкил; и

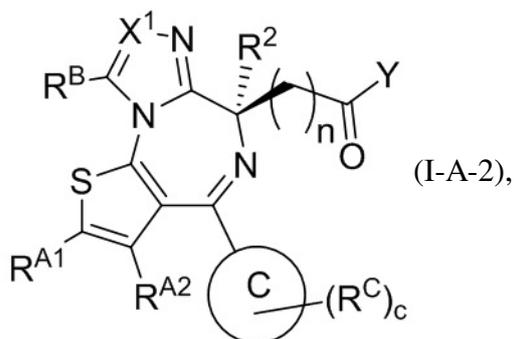
в каждом случае R^f независимо представляет собой водород, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенный карбоциклил, обязательно замещенный гетероциклил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный ацил, обязательно замещенный сульфонил, группу, защищающую кислород, или группу, защищающую азот, или два R^f соединены с образованием обязательно замещенного гетероциклического или обязательно замещенного гетероарильного кольца.

2. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-A-1)



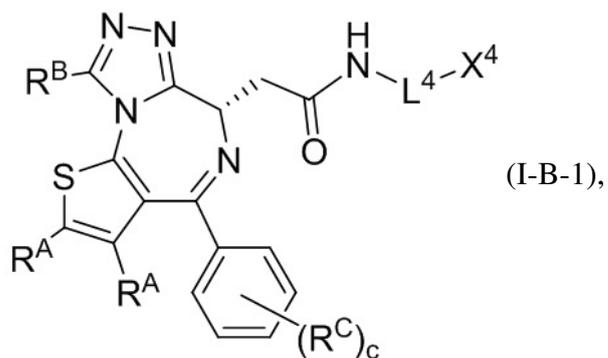
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

3. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-A-2)

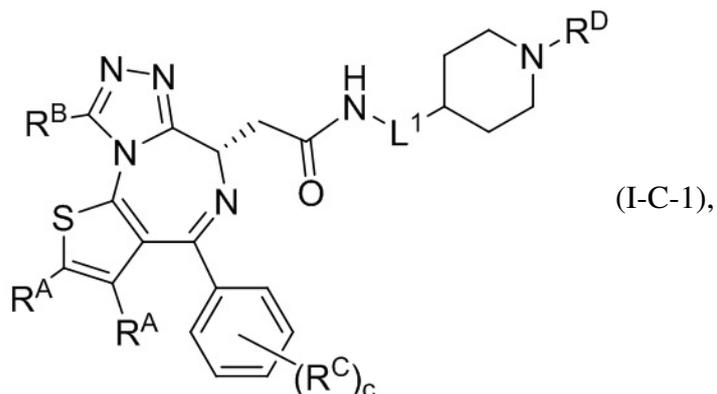


или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

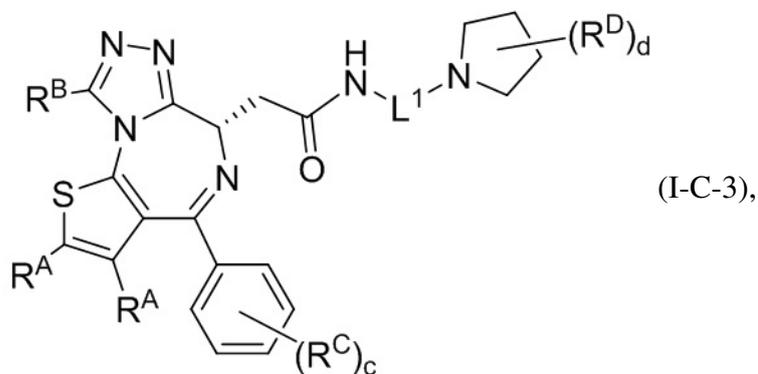
4. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-B-1)



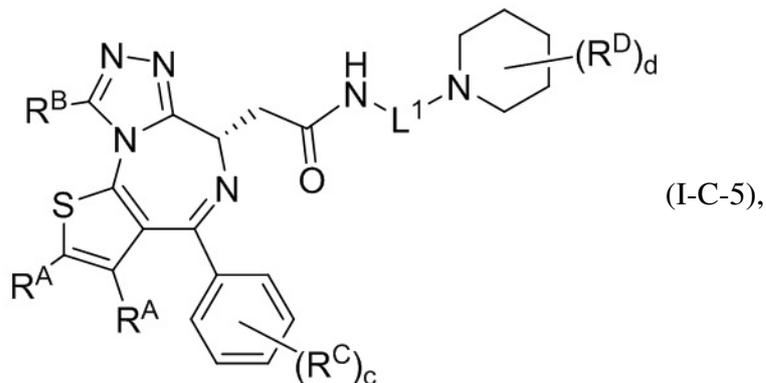
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.
5. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-C-1)



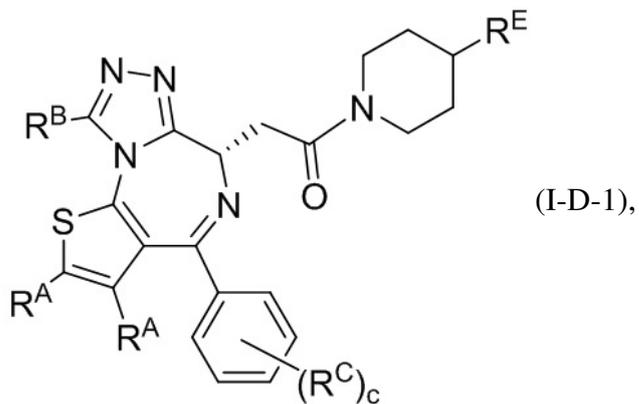
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.
6. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-C-3)



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.
7. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-C-5)

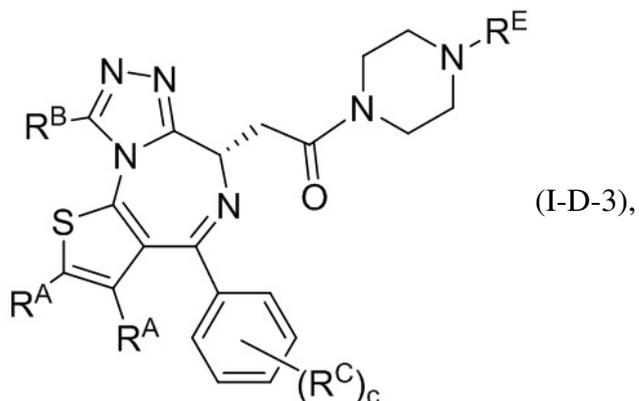


или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.
8. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-D-1)



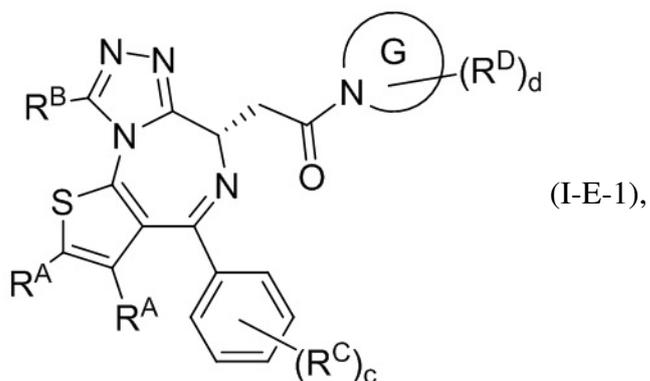
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

9. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-D-3)



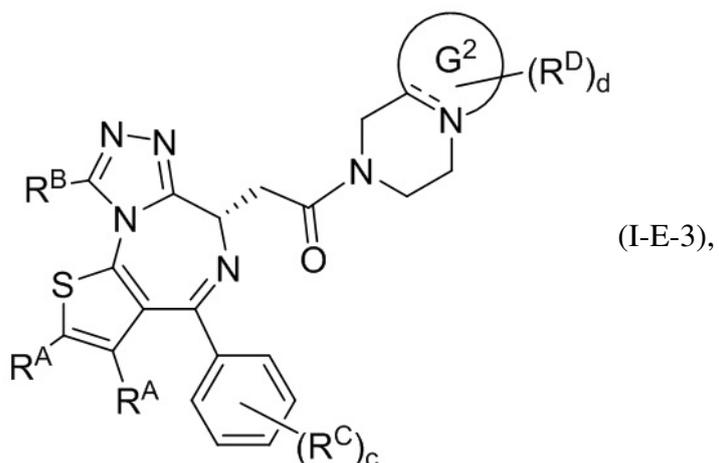
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

10. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-E-1)



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

11. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (I-E-3)

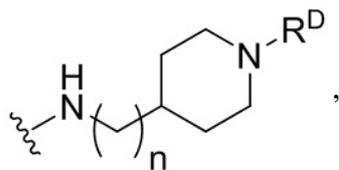


RU 2018112953 A

RU 2018112953 A

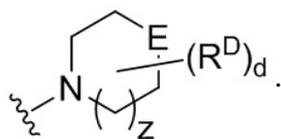
где n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

20. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой

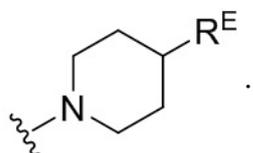


где n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

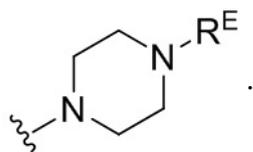
21. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой



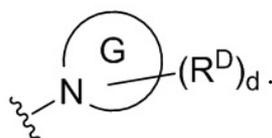
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой



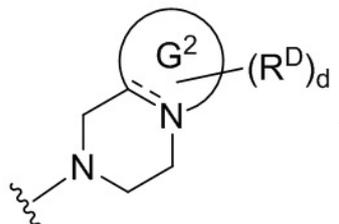
23. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой



24. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой

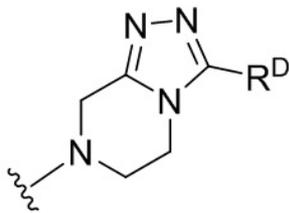


25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой

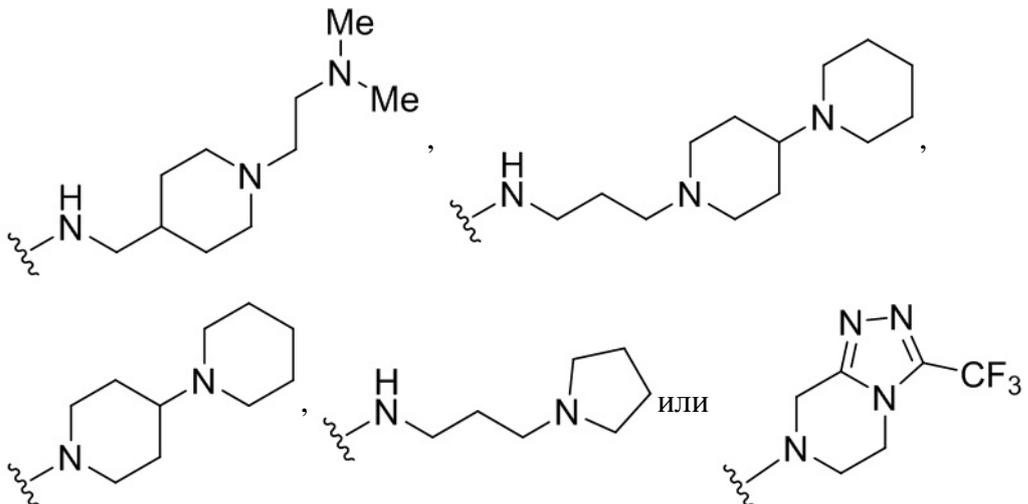


где кольцо G^2 является гетероциклическим или гетероарильным, и $==$ представляет собой одинарную или двойную связь.

26. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой



27. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y характеризуется формулой

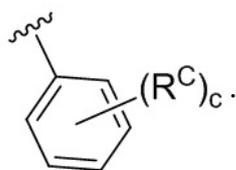


28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1} , так и R^{A2} представляют собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

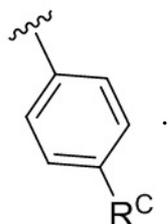
29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1} , так и R^{A2} представляют собой незамещенный C_{1-6} алкил.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1} , так и R^{A2} представляют собой метил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C характеризуется формулой



32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C характеризуется формулой



33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой N.

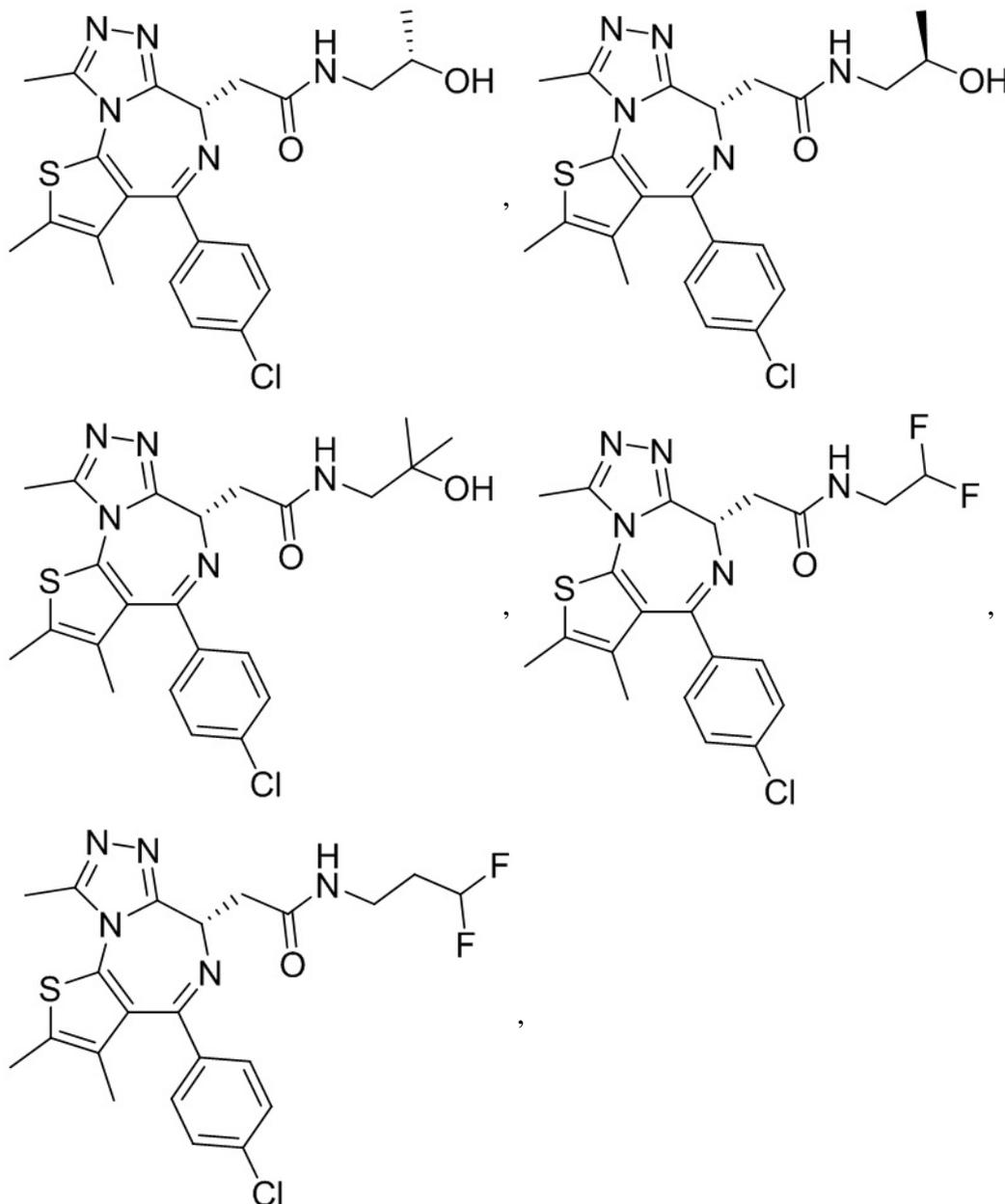
34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1} , так и R^{A2} представляют собой водород или необязательно замещенный

C₁₋₆алкил.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1}, так и R^{A2} представляют собой незамещенный C₁₋₆алкил.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^{A1}, так и R^{A2} представляют собой метил.

37. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой



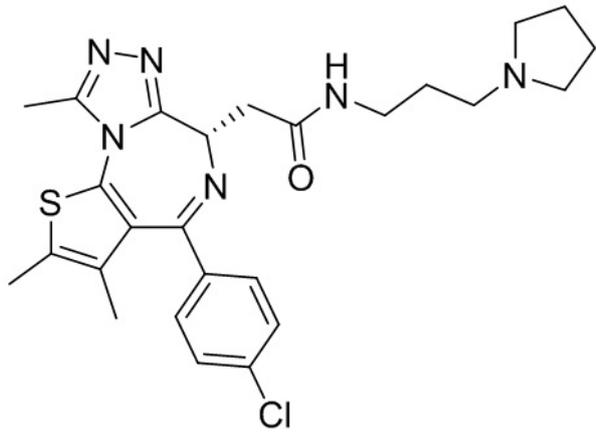
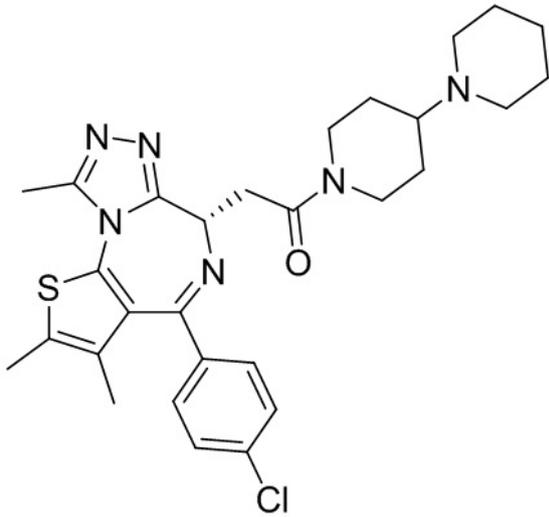
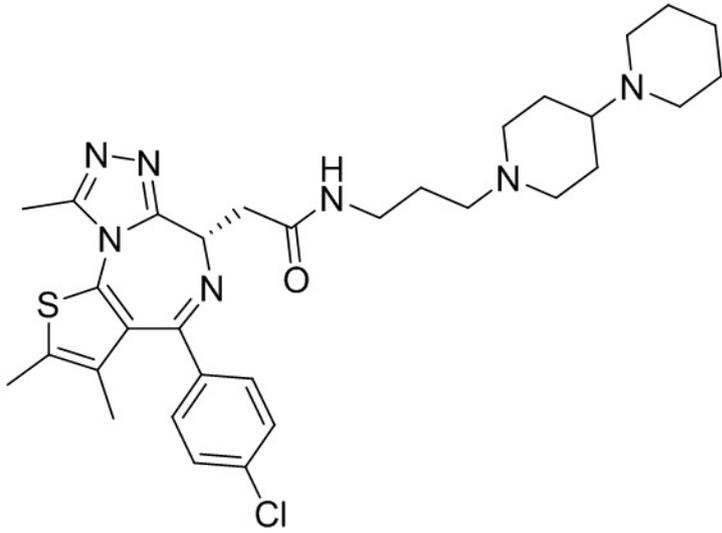
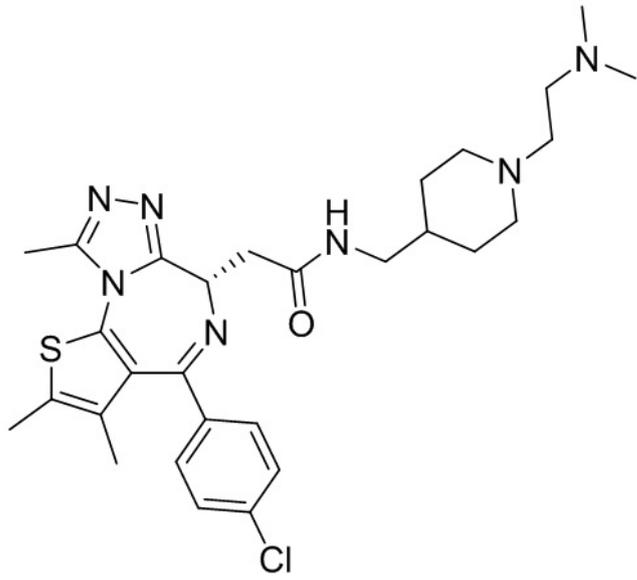
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер.

38. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой:

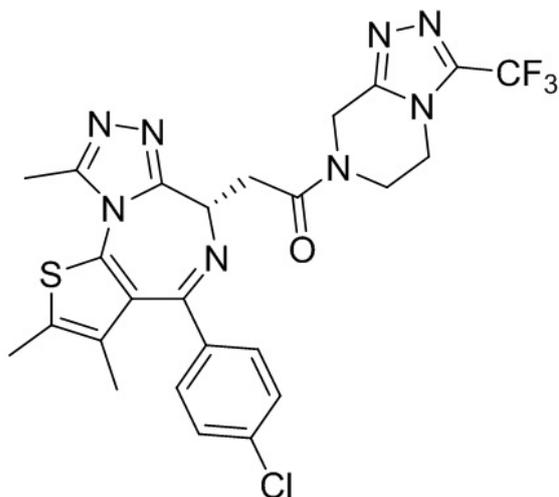
A 3 5 6 2 1 1 8 1 0 2 R U

R U 2 0 1 8 1 1 2 9 5 3 A

A 3562118102 RU



RU 2018112953 A



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый наполнитель.

40. Набор, содержащий контейнер, соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или таутомер или фармацевтическую композицию по п. 39 и инструкции по введению соединения или композиции субъекту.

41. Способ лечения заболевания, ассоциированного с бромодоменсодержащим белком, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

42. Способ лечения заболевания, ассоциированного с бромодоменом, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

43. Способ лечения заболевания, ассоциированного с aberrантной активностью бромодоменсодержащего белка, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

44. Способ лечения заболевания, ассоциированного с aberrантной активностью бромодомена, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

45. Способ по п. 43 или 44, где aberrантная активность представляет собой повышенную активность.

46. Способ мужской контрацепции, при этом способ предусматривает введение субъекту мужского пола, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

47. Способ ингибирования активности бромодоменсодержащего белка у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

48. Способ ингибирования активности бромодоменсодержащего белка в биологическом образце, при этом способ предусматривает приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

49. Способ ингибирования активности бромодомена у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

50. Способ ингибирования активности бромодомена в биологическом образце, при этом способ предусматривает приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

51. Способ ингибирования связывания бромодомена бромодоменсодержащего белка с ацетил-лизиновым остатком второго белка у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39, где второй белок представляет собой белок с ацетил-лизиновым остатком.

52. Способ ингибирования связывания бромодомена бромодоменсодержащего белка с ацетил-лизиновым остатком второго белка в биологическом образце, при этом способ предусматривает приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39, где второй белок представляет собой белок с ацетил-лизиновым остатком.

53. Способ по п. 51 или п. 52, где второй белок представляет собой гистон.

54. Способ ингибирования экспрессии гена, которая регулируется бромодоменсодержащим белком, у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

55. Способ ингибирования экспрессии гена, которая регулируется бромодоменсодержащим белком, в биологическом образце, при этом способ предусматривает приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

56. Способ индуцирования апоптоза в клетке у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

57. Способ индуцирования апоптоза в клетке в биологическом образце, при этом способ предусматривает приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

58. Способ индуцирования блокирования G1 в клетке у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

59. Способ индуцирования блокирования G1 в клетке в биологическом образце, при

этом способ предусматривает приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемых солей, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 39.

60. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок представляет собой белок, содержащий бромодомен и экстратерминальный домен (BET).

61. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок представляет собой бромодоменсодержащий белок 2 (BRD2), бромодоменсодержащий белок 3 (BRD3) или бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4).

62. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок является белком, представляющим собой ТВР (ТАТА-бокс связывающий белок)-ассоциированный фактор (ТАФ).

63. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок представляет собой TAF1 или TAF1L.

64. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок представляет собой CREB-связывающий белок (СВР).

65. Способ по любому из пп. 41-59, где бромодоменсодержащий белок представляет собой E1A-связывающий белок р300 (EP300).

66. Способ по любому из пп. 41-59, где заболевание представляет собой пролиферативное заболевание.

67. Способ по любому из пп. 41-59, где заболевание представляет собой рак.

68. Способ по любому из пп. 41-59, где заболевание представляет собой рак легкого, множественную миелому, нейробластому, рак толстой кишки, рак яичка, рак яичника, срединную NUT-карциному, лейкоз смешанного происхождения (MLL), рак предстательной железы, медуллобластому или острый нелимфоцитарный лейкоз (ANLL).

69. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой доброкачественное новообразование.

70. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание ассоциировано с патологическим ангиогенезом.

71. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой воспалительное заболевание.

72. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

73. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

74. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой вирусную инфекцию.

75. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой фиброзное заболевание.

76. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой неврологическое заболевание.

77. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой метаболическое заболевание.

78. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой эндокринное заболевание.

79. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой ревматоидный артрит, сепсис, атерогенез, атеросклероз, инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (HIV), синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS), инфекцию, вызванную вирусом папилломы человека (HPV), инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (HCV), инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса (HSV),

инфекцию, вызванную вирусом Эбола, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), грипп, лучевую болезнь, склеродермию, идиопатический легочный фиброз, реакцию "трансплантат против хозяина" (GVHD), диабет или ожирение.

80. Способ по любому из пп. 41-68, где заболевание представляет собой диабет II типа или гестационный диабет.

R U 2 0 1 8 1 1 2 9 5 3 A

R U 2 0 1 8 1 1 2 9 5 3 A