



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635979 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201580070259.6	A61P 13/08(2006.01)
(22)申请日 2015.10.27	A61P 3/10(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 33/02(2006.01)
62/068,983 2014.10.27 US	A61P 35/00(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 37/06(2006.01)
2017.06.22	A61P 7/00(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据	A61P 9/00(2006.01)
PCT/US2015/057538 2015.10.27	A61P 33/06(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据	A61P 15/00(2006.01)
W02016/069578 EN 2016.05.06	A61P 3/04(2006.01)
(71)申请人 腾沙治疗公司	A61P 9/04(2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61P 1/04(2006.01)
(72)发明人 S·B·兰多 M·卡吉	A61P 1/16(2006.01)
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所	A61P 25/02(2006.01)
11256	A61P 3/00(2006.01)
代理人 陈文平 侯宝光	A61P 3/08(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 15/16(2006.01)
C07D 255/04(2006.01)	A61P 29/00(2006.01)
C07D 495/14(2006.01)	A61P 31/00(2006.01)
C07D 243/10(2006.01)	A61P 43/00(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)	A61P 11/00(2006.01)
A61K 31/5517(2006.01)	A61P 17/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)	A61P 9/10(2006.01)
	A61P 35/02(2006.01)

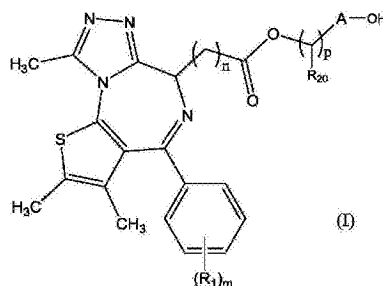
权利要求书8页 说明书37页 附图13页

(54)发明名称

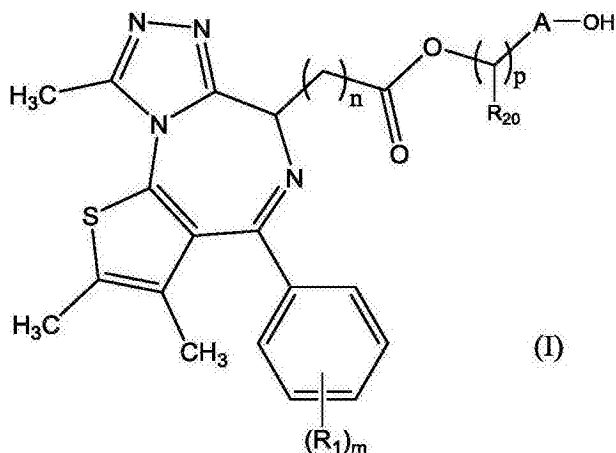
溴结构域抑制剂

(57)摘要

本发明涉及溴结构域抑制剂化合物、包含所述溴结构域抑制剂化合物的药物组合物和使用所述化合物和药物组合物治疗响应于BET家族多肽的fee调节的病症的方法。(式(I))



1. 结构式I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

A选自由以下组成的组:(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基,其中部分A任选地被1至4个R₂基团取代;

R₂₀在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基;

R₁在每次出现时独立地选自由以下组成的组:-OH、卤素、-CN、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)(C₁-C₄)烷基、-C(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)(C₁-C₄烷基)、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基;

R₂在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)环烷基、(C₃-C₁₂)杂环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)杂环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、卤素、氧代或-OH;

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自独立地为H或(C₁-C₄)烷基;并且

每个m、n和p独立地为0、1、2、3或4。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中A是乙基或环己基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R₂在每次出现时独立地为-OH或(C₁-C₆)烷基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R₂在每次出现时独立地为-OH或甲基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R₁是-F、-Cl、-Br或-I。

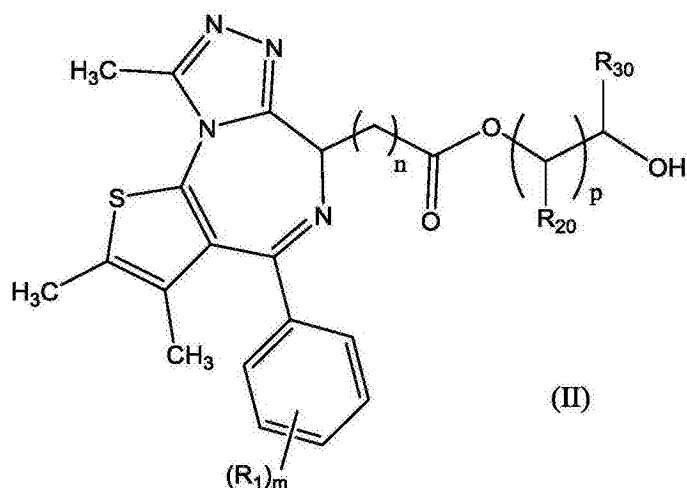
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R₂₀在每次出现时独立地为H或(C₁-C₃)烷基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中p为0。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中m为1。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中n为1。

11. 结构式II所示权利要求1所述的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R_1 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: -OH、卤素、-CN、 (C_1-C_4) 烷氧基、-C(O) (C_1-C_4) 烷基、-C(O)O (C_1-C_4) 烷基、-OC(O) (C_1-C_4) 烷基、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_{12}) 环烷基和 (C_5-C_7) 杂环烷基;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为H或 (C_1-C_4) 烷基

R_{20} 在每次出现时独立地为-H、-OH、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基;

R_{30} 在每次出现时独立地为-H、-OH、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基;并且

每个m、n和p独立地为0、1、2、3或4。

12. 根据权利要求11所述的化合物,其中 R_1 选自由-F、-Cl、-Br和-I组成的组。

13. 根据权利要求11或12所述的化合物,其中 R_{20} 在每次出现时独立地为H或 (C_1-C_3) 烷基。

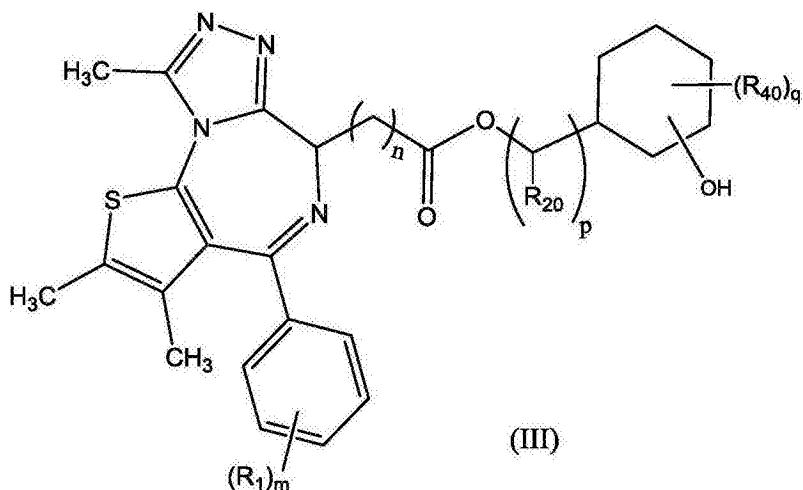
14. 根据权利要求11至13中任一项所述的化合物,其中 R_{30} 在每次出现的独立地为H或 (C_1-C_3) 烷基。

15. 根据权利要求11至14中任一项所述的化合物,其中p为1。

16. 根据权利要求11至15中任一项所述的化合物,其中m为1。

17. 根据权利要求11至16中任一项所述的化合物,其中n为1。

18. 结构式III所示权利要求1所述的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R₁在每次出现时独立地选自由以下组成的组:-OH、卤素、-CN、(C₁-C₄) 烷氧基、-C(O) (C₁-C₄) 烷基、-C(O) O (C₁-C₄) 烷基、-OC(O) (C₁-C₄烷基)、-C(O) NR₃R₄、-NR₅C(=O) R₆、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₁₂) 环烷基和(C₅-C₇) 杂环烷基;

R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地为H或(C₁-C₄) 烷基

R₂₀在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃) 烷基、(C₃-C₁₂) 环烷基或(C₅-C₇) 杂环烷基;

R₄₀在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃) 烷基、(C₃-C₁₂) 环烷基或(C₅-C₇) 杂环烷基;并且

每个q、m、n和p独立地为0、1、2、3或4。

19. 根据权利要求18所述的化合物,其中R₁选自由-F、-Cl、-Br或-I组成的组。

20. 根据权利要求18或19所述的化合物,其中R₂₀在每次出现时独立地为H或(C₁-C₃) 烷基。

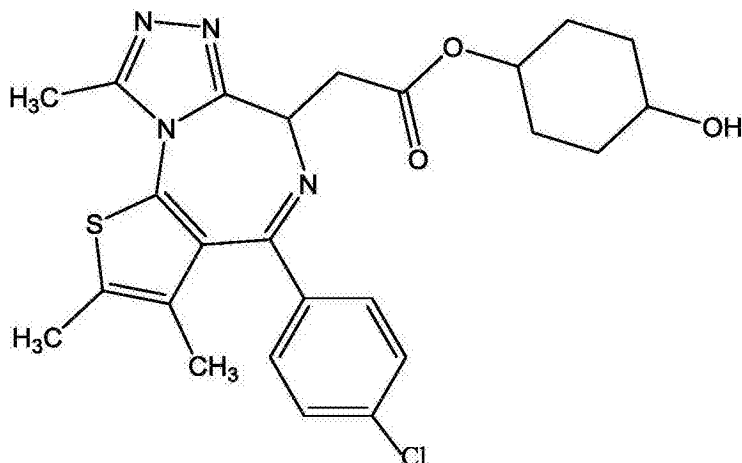
21. 根据权利要求18至20中任一项所述的化合物,其中R₄₀在每次出现时独立地为-OH或(C₁-C₃) 烷基。

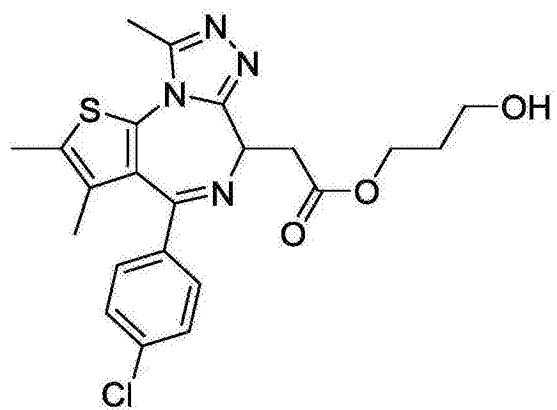
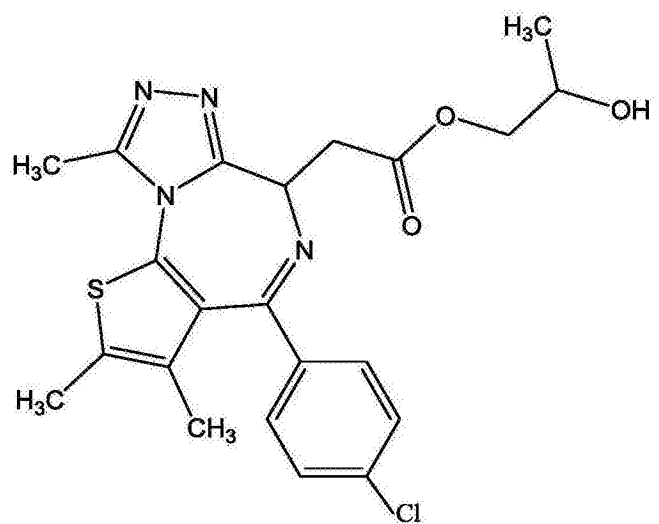
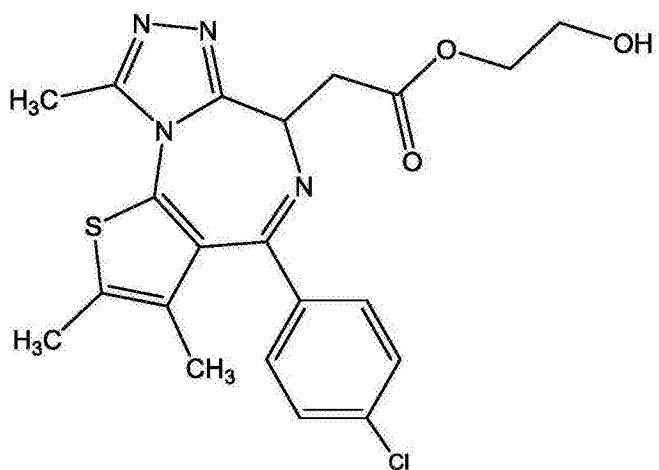
22. 根据权利要求18至21中任一项所述的化合物,其中p为0。

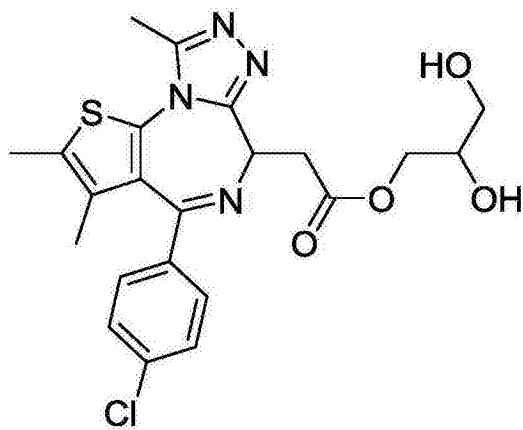
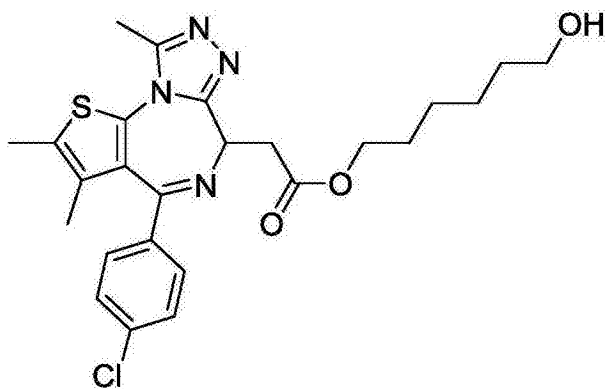
23. 根据权利要求18至22中任一项的所述化合物,其中m为1。

24. 根据权利要求18至23中任一项所述的化合物,其中n为1。

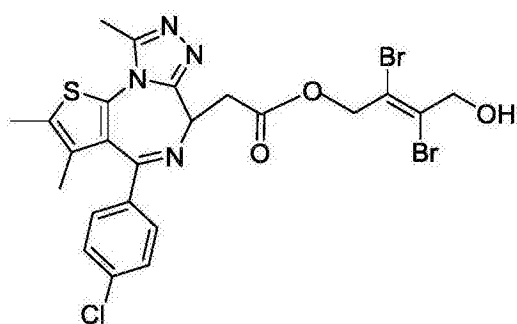
25. 由下式中的任一个表示的化合物:





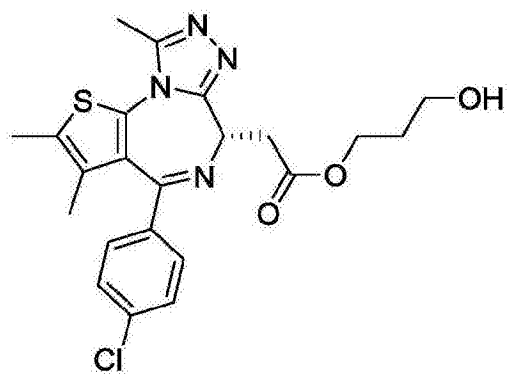
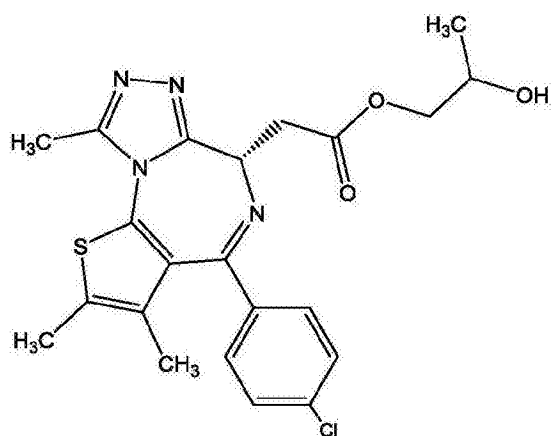
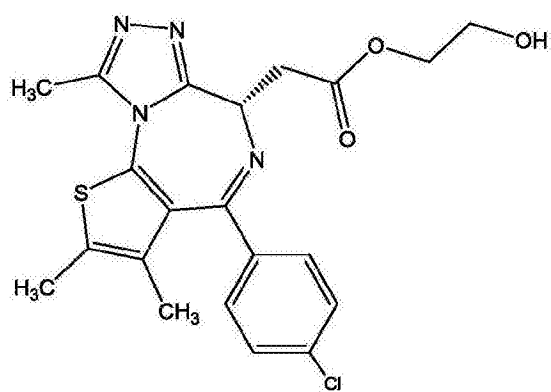
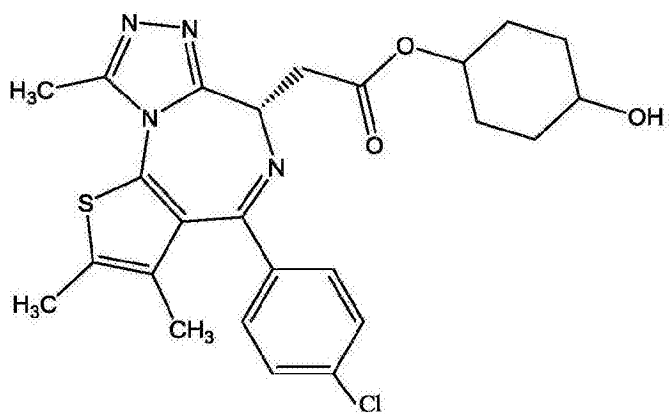


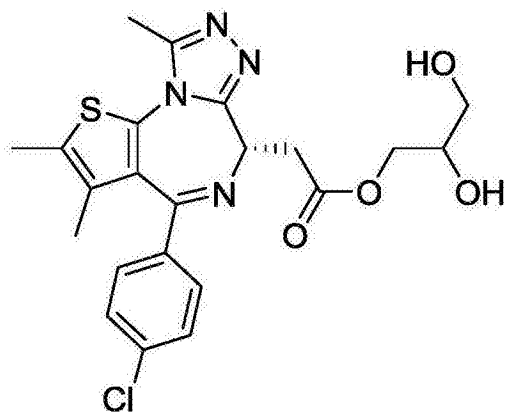
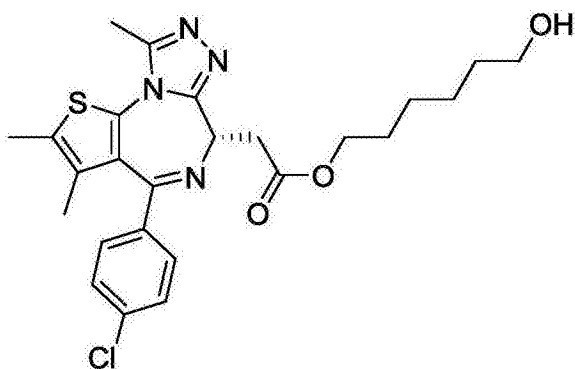
或



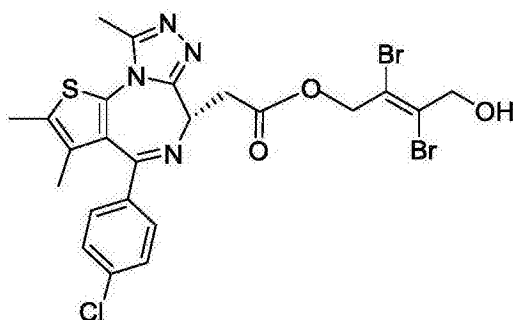
或其药学上可接受的盐。

26. 由下式中的任一个表示的化合物：





或



或其药学上可接受的盐。

27. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体或稀释剂和治疗有效量的权利要求1至26中任一项所述的化合物。

28. 一种在有此需要的受试者中治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的方法,包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述响应于BET家族多肽的调节的病症选自:瘤形成、炎症性疾病、代谢综合征、肥胖、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭、与高胰岛素血症相关的病状、恶病质、移植物抗宿主疾病、与溴结构域相关的感染性疾病、疟疾和锥虫病。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述瘤形成是血液学瘤形成。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述血液学瘤形成选自白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述白血病、淋巴瘤或骨髓瘤选自:急性骨髓性

白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)、伯基特淋巴瘤、MLL驱动的血病慢性淋巴细胞性白血病、嗜酸细胞白血病、毛细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤。

33. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述瘤形成选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、宫颈癌、成神经细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤、黑色素瘤、NUT中线癌、鳞状细胞癌或与NUT重排相关的任何其它癌。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述肿瘤是NUT中线癌。

35. 根据权利要求29所述的方法, 其中与高胰岛素血症相关的病状选自: 胰岛素瘤、先天性高胰岛素血症、多囊卵巢综合征 (PCOS)、贝克威思-威德曼综合征并且在胃旁路手术后患者中。

36. 一种降低受试者的雄性生育力的方法, 包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

溴结构域抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年10月27日提交的美国临时申请号62/068,983的权益。上述申请的全部教导通过引用并入本文。

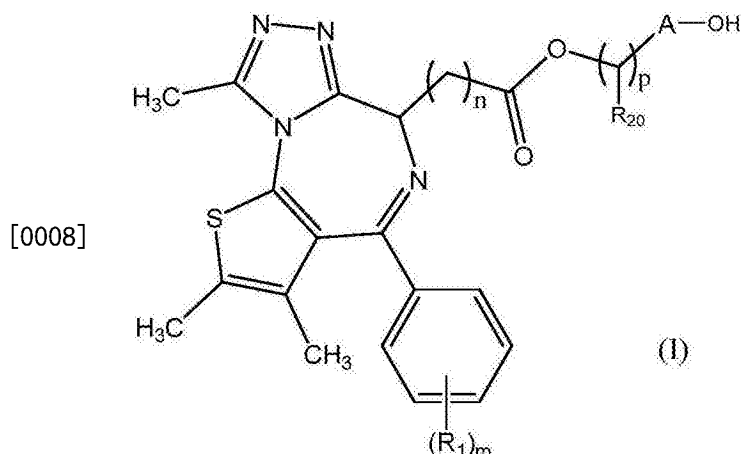
[0003] 发明背景

[0004] 组蛋白N末端尾维持染色质稳定性并且经历与转录调节相关的修饰。这些修饰的最佳表征是乙酰化、甲基化和磷酸化。对于每个修饰,存在减少或除去适当标记的酶。于是这些修饰必须通过转录机制解释。乙酰赖氨酸识别主要由溴结构域介导,溴结构域通常是转录因子复合物的组成部分。溴结构域和外部末端(BET)家族(例如,BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)共有共同结构域结构,其包含两个表现出高水平的序列保守性的N末端溴结构域和与蛋白质-蛋白质相互作用有关的更发散的C-末端结构域。组蛋白修饰的异常调节可影响基因活性,并在肿瘤发生中起作用。赖氨酸侧链乙酰化是非组蛋白功能的重要调节事件,所述非组蛋白包括但不限于Hsp90、p53、STAT转录因子、皮层肌动蛋白(cortactin)、 β -连环蛋白和 α -微管蛋白。因此,预期赖氨酸侧链识别的调节将广泛地在发育和疾病中发挥重要的表型和治疗作用。尽管乙酰赖氨酸识别对肿瘤发生而言的重要性,但鉴定出很少的乙酰赖氨酸识别调节剂。

[0005] 发明概述

[0006] 如下文所述,本发明的特征在于治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的组合物和方法。在一个特定实施方案中,所述响应于BET家族成员的调节的病症包括瘤形成、炎症性疾病、高胰岛素血症(例如,胰岛瘤、先天性高胰岛素血症、多囊性卵巢综合征(PCOS)、贝克威思-威德曼(Beckwith-Wiedemann)综合征并且在胃旁路手术患者中)、肥胖、脂肪肝(NASH或其它)、糖尿病、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭、恶病质、移植物抗宿主疾病、与溴结构域相关的感染性疾病、治理寄生虫、疟疾和锥虫病以及降低雄性生育力。本发明组合物的其它用途包括但不限于用于器官移植、再生医学细胞状态的调节(即,通过促进或抑制细胞分化)和促进多能性。更具体地,本发明提供了治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的包含溴结构域与乙酰赖氨酸和/或染色质的组合物和方法(例如,破坏溴结构域与存在于组蛋白N-末端尾上的乙酰赖氨酸修饰的相互作用)。

[0007] 一方面,本发明提供了结构式I的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] A选自由以下组成的组:(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基,其中部分A任选地被1至4个R₂基团取代;

[0011] R₂₀在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基;

[0012] R₁在每次出现时独立地选自由以下组成的组:-OH、卤素、-CN、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)(C₁-C₄)烷基、-C(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)(C₁-C₄烷基)、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基;

[0013] R₂在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)环烷基、(C₃-C₁₂)杂环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)杂环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、卤素、氧代或-OH;

[0014] R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自独立地为H或(C₁-C₄)烷基;并且

[0015] 每个m、n和p独立地为0、1、2、3或4。

[0016] 附图简述

[0017] 前述从以下对本发明的示例性实施例的更具体的描述将会显而易见,如附图所示,其中相同的附图标记在不同的视图中指相同的部分。附图不一定按比例绘制,而是将重点放在说明本发明的实施方案上。

[0018] 图1示出化合物1、3、4和5的BRD4 (1) 结合活性的图。

[0019] 图2示出化合物2、化合物7和阳性对照(S)-JQ1的BRD4 (1) 结合活性的图。

[0020] 图3示出化合物1、3、4和5的BRD4 (2) 结合活性的图。

[0021] 图4示出化合物2、化合物7和阳性对照(S)-JQ1的BRD4 (2) 结合活性的图。

[0022] 图5是示出向雄性Sprague-Dawley大鼠IV施用和经口施用化合物1后化合物1的血浆浓度相对于时间的图。

[0023] 图6是示出向雄性Sprague-Dawley大鼠IV施用和经口施用化合物2后化合物2的血浆浓度相对于时间的图。

[0024] 图7是示出向雄性Sprague-Dawley大鼠IV施用和经口施用化合物4后化合物4的血浆浓度相对于时间的图。

[0025] 图8是示出向雄性Sprague-Dawley大鼠IV施用和经口施用化合物5后化合物5的血浆浓度相对于时间的图。

[0026] 图9示出CDCl₃中化合物1的¹H NMR光谱。

[0027] 图10示出CDCl₃中化合物2的¹H NMR光谱。

[0028] 图11示出CDCl₃中化合物3的¹H NMR光谱。

[0029] 图12示出CDCl₃中化合物4的¹H NMR光谱。

[0030] 图13示出CDCl₃中化合物5的¹H NMR光谱。

[0031] 图14示出CDCl₃中化合物6的¹H NMR光谱。

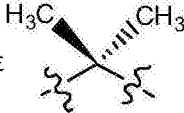
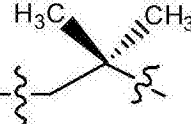
[0032] 图15示出CDCl₃中化合物7的¹H NMR光谱。

[0033] 发明详述

[0034] 定义

[0035] “烷基”是指具有特定碳原子数的任选取代的饱和脂族支链或直链单价烃基。因此,“(C₁-C₆)烷基”是指具有1至6个以直链或支链排列的碳原子的基团。“(C₁-C₆)烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。单独或作为较大基团的一部分使用的术语“烷基”、“烷氧基”、“羟基烷基”、“卤代烷基”、“芳烷基”、“烷氧基烷基”、“烷基胺”、“二烷基胺”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“烷氧基羰基”等包括含有1至12个碳原子的直链和支链饱和和链两者。

[0036] “亚烷基”是指具有特定碳原子数的任选取代的饱和脂族支链或直链二价烃基。因此,“(C₁-C₆)亚烷基”是指具有以直链排列的1至6个碳原子的二价饱和脂族基团,例如-[(CH₂)_n]-,其中n是1至6的整数,“(C₁-C₆)亚烷基”包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。或者,“(C₁-C₆)亚烷基”是指具有以支链排列的1至6个碳原子的二价饱和基团,例如:-[(CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃))]-、-[(CH₂CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂)]-、-[(CH₂C(CH₃)₂CH(CH₃))]-

等。特定的支链C₃-亚烷基是  并且特定的C₄-亚烷基是 .

[0037] 结构式(I-III)中的每个烷基或亚烷基可以任选地和独立地被一个或更多个取代基取代。

[0038] “烯基”是指含有至少一个双键且具有特定数目碳原子的支链或直链一价烃基。烯基可以是单或多不饱和的,并且可以以E或Z构型存在。例如,“(C₂-C₆)烯基”是指以直链或支链排列的具有2至6个碳原子的基团。

[0039] “炔基”是指含有至少一个三键并且具有特定数目的碳原子的支链或直链单价烃基。例如,“(C₂-C₆)炔基”是指以直链或支链排列的具有2至6个碳原子的基团。

[0040] “溴结构域”是指识别乙酰化赖氨酸残基的多肽的一部分。在一个实施方案中,BET家族成员多肽的溴结构域包含约110个氨基酸,并且共享保守折叠,其包含由与染色质相互作用的不同环区域连接的四个α螺旋的左手束。

[0041] “BET家族多肽”是指包含两个具有转录调节活性或乙酰化赖氨酸结合活性的溴结构域和外部末端(extraterminal,ET)结构域或其片段的多肽。示例性BET家族成员包括BRD2、BRD3、BRD4和BRDT。

[0042] “环烷基”是指饱和脂族环状烃环。“环烷基”包括3至12元饱和脂族环烃环。因此,

“(C₃-C₇) 环烷基”是指3至7元饱和脂族环烃环的烃基。(C₃-C₇) 环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0043] 环烷基部分可以是单环、稠合双环、桥连双环、螺二环或多环。例如,单环(C₃-C₈)环烷基是指具有排列成单环的3至8个碳原子的基团。单环(C₃-C₈)环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛烷。

[0044] 单环环体系具有单环结构。它们包括具有特定碳原子数的饱和或不饱和脂族环状烃环(例如,环烷基、环烯基或环炔基)或芳族烃环(例如,芳基)。单环体系可以任选地在环结构中含有1至5个杂原子,其中每个杂原子独立地选自O、N和S(例如,杂环烷基、杂环烯基、杂环炔基或杂芳基)。当杂原子是N时,它可以任选地被烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、杂环烷基、亚烷基-杂环烷基、芳基、亚烷基-芳基、杂芳基、亚烷基-杂芳基取代,各自可以任选地被一个或多个卤素、=O、羟基、烷氧基、卤代烷基、烷基等取代。当杂原子是S时,它可以任选地被单或二氧化(即,-S(O)-或-S(O)₂-)。单环环体系的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂环庚烷、六氢嘧啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环庚烷、四氢噻吩、四氢噻喃、异噻唑烷、1,3-二氧戊环、1,3-二硫戊环、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻嗪、四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物和异噻唑烷1,1-二氧化物、四氢噻吩1-氧化物、四氢噻吩1,1-二氧化物、硫代吗啉1-氧化物、硫代吗啉1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物和异噻唑烷1,1-二氧化物、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮、哌嗪-2-酮和吗啉-2-酮。

[0045] 双环体系具有两个共同具有至少一个环原子的环。双环体系包括稠合、桥连和螺环体系。两个环可以都是脂族的(例如,环烷基、环烯烃、环炔烃或杂环烷基),都是芳族的(例如,芳基或杂芳基)或其组合。双环体系可以任选地在环结构中含有1至5个杂原子,其中每个杂原子独立地选自O、N和S。当杂原子为N时,其可以被H、烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、杂环烷基、亚烷基-杂环烷基、芳基、亚烷基-芳基、杂芳基、亚烷基-杂芳基取代,其各自可以任选地被一个或多个卤素、=O、羟基、烷氧基、卤代烷基、烷基等取代。当杂原子是S时,其可以任选地被单或二氧化(即,-S(O)-或-S(O)₂)。

[0046] 稠合双环体系具有两个具有共同的两个相邻环原子的环。两个环可以都是脂族的(例如,环烷基、环烯烃、环炔烃或杂环烷基),都是芳族的(例如,芳基或杂芳基)或其组合。例如,第一个环可以是环烷基或杂环烷基,且第二个环可以是环烷基、环烯烃、环炔烃、芳基、杂芳基或杂环烷基。例如,第二个环可以是(C₃-C₆)环烷基,例如,环丙基、环丁基、环戊基和环己基。或者,第二个环可以是芳环(例如,苯基)。稠合双环体系的实例包括但不限于6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯、2,3-二氢-1H-茛、八氢-1H-茛、四氢萘、十氢萘、二氢吲哚、异二氢吲哚、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、2,3-二氢苯并[d]噻唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢-1H-苯并[d]咪唑、八氢苯并[d]噻唑、八氢环戊并[c]吡咯、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、5,6,7,8-四氢喹啉和5,6,7,8-四氢异喹啉和2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘。

[0047] 螺双环体系具有两个环,其具有仅一个共同的环原子。两个环可以都是脂族的(例如,环烷基、环烯烃、环炔烃或杂环烷基),都是芳族的(例如,芳基或杂芳基)或其组合。例如,第一个环可以是环烷基或杂环烷基,且第二个环可以是环烷基、环烯烃、环炔烃、芳

基、杂芳基或杂环烷基。螺双环体系的实例包括但不限于螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[3.3]庚烷、螺[2.4]庚烷、螺[3.4]辛烷、螺[2.5]辛烷、氮杂螺[4.4]壬烷、7-氮杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[4.5]癸烷、8-氮杂螺[4.5]癸烷、氮杂螺[5.5]十一烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷。

[0048] 桥连双环体系具有两个共同具有三个或更多个相邻环原子的环。两个环可以都是脂族的(例如,环烷基、环烯炔、环炔炔或杂环烷基),都是芳族的(例如,芳基或杂芳基)或其组合。例如,第一个环可以是环烷基或杂环烷基,另一个环是环烷基、环烯炔、环炔炔、芳基、杂芳基或杂环烷基。桥联双环体系的实例包括但不限于双环[1.1.0]丁烷、双环[1.2.0]戊烷、双环[2.2.0]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.2.0]辛烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷、双环[3.3.2]癸烷、双环[3.3.3]十一烷、氮杂双环[3.3.1]壬烷、3-氮杂双环[3.3.1]壬烷、氮杂双环[3.2.1]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷和氮杂双环[2.2.2]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷和2-氧杂双环[2.2.2]辛烷。

[0049] 多环体系具有多于两个环(例如,三环得到三环体系),并且相邻环具有至少一个共同的环原子。多环体系包括稠合、桥连和螺环体系。稠合多环体系具有至少两个共同具有两个相邻环原子的环。螺多环体系具有至少两个具有仅一个共同环原子的环。桥连多环体系具有至少两个共同具有三个或更多相邻环原子的环。多环体系的实例包括但不限于三环[3.3.1.0^{3,7}]壬烷(去甲金刚烷)、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(金刚烷)和2,3-二氢-1H-异苯烯。

[0050] “烷氧基”是指基团-O-R,其中R是“烷基”、“环烷基”、“烯基”或“炔基”。“ (C_1-C_6) 烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、乙烯氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基等。

[0051] “羟基烷基”和“烷氧基烷基”分别是被羟基和烷氧基取代的烷基。

[0052] “氨基”是指-NH₂;“烷基胺”和“二烷基胺”分别表示-NHR和-NR₂,其中R是烷基。“环烷基胺”和“二环烷基胺”分别表示-NHR和-NR₂,其中R是环烷基。“环烷基烷基胺”是指-NHR,其中R是环烷基烷基。“[环烷基烷基][烷基]胺”是指-N(R)₂,其中一个R是环烷基烷基,另一个R是烷基。

[0053] “杂”是指在具有至少一个选自N、S和O的杂原子的环体系中至少一个碳原子成员的取代。“杂”还指在非环体系中至少一个碳原子成员的取代。杂环体系或杂非环体系可具有被杂原子取代的1、2、3、4或5个碳原子成员。

[0054] “杂环烷基”是指含有1、2、3、4或5个独立地选自N、O或S的杂原子的环状4至12元饱和脂族环。当一个杂原子是S时,其可以被任选地单或二氧化(即,-S(O)-或-S(O)₂)。当一个杂原子是N时,它可以任选地被烷基、环烷基、亚烷基-环烷基、杂环烷基、亚烷基-杂环烷基、芳基、亚烷基-芳基、杂芳基、亚烷基-杂芳基取代,它们各自可以被一个或多个卤素、=O、羟基、烷氧基、卤代烷基、烷基等取代。

[0055] 杂环烷基部分可以是单环、稠合双环、桥连双环、螺二环或多环。例如,单环(C₃-C₈)杂环烷基是指以单环排列的含有独立地选自N、O或S的1、2、3、4或5个杂原子的3至8元饱和脂族环。单环杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂环庚烷、六氢嘧啶、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻嗪、四氢-2H-1,2-噻嗪1,1-二氧化物、异噻唑烷、异噻唑烷1,1-二氧化物。

[0056] 本文所用“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0057] 卤代烷基和卤代环烷基包括单、多和全卤代取代的烷基或环烷基,其中每个卤素独立地选自氟、氯和溴。

[0058] “卤代烷氧基”是指通过氧连接原子连接的烷基,其中烷基链被一个或更多个卤素取代。

[0059] “卤素”和“卤代”在本文中可互换使用,并且分别指氟、氯、溴或碘。

[0060] “氟代”是指-F。

[0061] 本文所用氟代取代的(C₁-C₄)烷基是指被一个或更多个-F基团取代的(C₁-C₄)烷基。氟代取代的(C₁-C₄)烷基的实例包括但不限于-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂H、-CH₂CH₂F和-CH₂CH₂CF₃。

[0062] “天然存在的氨基酸侧链部分”是指存在于天然氨基酸中的任何氨基酸侧链部分。

[0063] “溴结构域”是指识别乙酰化赖氨酸残基的多肽的一部分。在一个实施方案中,BET家族成员多肽的溴结构域包含约110个氨基酸,并且共享保守折叠,其包含由与染色质相互作用的不同环区域连接的四个 α 螺旋的左手束。

[0064] “BET家族多肽”是指包含两个具有转录调节活性或乙酰化赖氨酸结合活性的溴结构域和外部末端(ET)结构域或其片段的多肽。示例性BET家族成员包括BRD2、BRD3、BRD4和BRDT。

[0065] 术语“药学上可接受的盐”还指由本文公开的化合物或本文所述的任何其它化合物(例如,式I-III的化合物)制备的盐,其具有碱性官能团,例如氨基官能团和药学上可接受的无机酸或有机酸。例如,含有胺或其它碱性基团的本发明化合物的酸式盐可以通过使化合物与合适的有机酸或无机酸反应得到药学上可接受的阴离子盐形式来得到。阴离子盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、水杨酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙二醇甘油酯盐酸盐、己基间苯二酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐和三乙基碘化物。

[0066] 术语“药学上可接受的盐”还指由本文公开的化合物(例如,式I-III的化合物)或本文描述的具有酸性官能团(例如,羧酸官能团)的任何其它化合物制备的盐和药学上可接受的无机或有机碱。

[0067] 含有羧酸或其它酸性官能团的本发明方法中使用的化合物的盐可以通过与合适的碱反应来制备。这样的药学上可接受的盐可以由提供药学上可接受的阳离子的碱制成,所述阳离子包括碱金属盐(特别是钠和钾)、碱土金属盐(特别是钙和镁)、铝盐和铵盐以及由生理上可接受的有机碱制成的盐,所述有机碱例如三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-羟乙胺、双-(2-羟乙基)胺、三-(2-羟乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、脱氢松香胺、N,N'-双脱氢枞胺、葡糖胺、N-甲基葡糖胺、可力丁、奎宁、喹啉和碱性氨基酸例如赖氨酸和精氨酸。

[0068] 本发明还包括本文公开的化合物的各种异构体及其混合物。本发明的某些化合物

可以各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。对映异构体是其镜像不重叠的立体异构体对,最通常是因为它们含有作为手性中心的不对称取代的碳原子。“对映异构体”是指一对分子中的一个,它们是彼此的镜像而不是重叠的。非对映体是与镜像无关的立体异构体,最通常是因为它们含有两个或更多个不对称取代的碳原子。“R”和“S”表示一个或更多个手性碳原子周围的取代基的构型。当手性中心未被定义为R或S时,存在纯对映异构体或两种构型的混合物。

[0069] “外消旋物”或“外消旋混合物”是指等摩尔量的两种对映异构体的化合物,其中这样的混合物未表现出光学活性(即,它们不旋转偏振光平面)。

[0070] 本发明的化合物可以通过异构体特异性合成或从异构体混合物拆分来制备为各异构体。常规拆分技术包括使用光学活性酸形成异构体对的每种异构体的游离碱的盐(接着分级结晶并且游离碱的再生),使用光学活性胺形成异构体对的每种异构体的酸形式的盐(接着分级结晶和游离酸的再生),使用光学纯酸、胺或醇形成异构体对的各异构体的酯或酰胺(接着色谱分离和除去手性助剂),或使用各种公知的色谱方法拆分原料或最终产物的异构体混合物。

[0071] 当对所公开的化合物的立体化学进行命名或通过结构描绘时,所命名或描绘的立体异构体相对于其它立体异构体为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%纯。当对单一对映异构体进行命名或通过结构描绘时,所描绘或命名的对映异构体为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%光学纯。光学纯度的重量百分比是存在的对映异构体的重量除以存在的对映异构体的总重量与其旋光异构体的重量之比。

[0072] 本文所用术语“互变异构体”是指通过互变异构容易地互变的有机分子的异构体,其中氢原子或质子在反应中迁移,在一些情况下伴随着单键和相邻的双键交换。

[0073] 变量的值和替代值

[0074] 本发明是由式(I-III)表示的化合物或其药学上可接受的盐。式(I-III)或其对映异构体、非对映异构体或其药学上可接受的盐中变量的值和替代值以及本文所述各实施方案中的变量的值和替代值在以下段落中提供。应当理解,本发明包括本文定义的取代基变量(即, R_1 、 R_2 、 R_{20} 等)的所有组合。

[0075] A选自由以下组成的组:(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_2 - C_6)炔基、(C_3 - C_{12})环烷基、和(C_5 - C_7)杂环烷基,其中部分A任选地被1至4个 R_2 基团取代。

[0076] 或者,A选自由以下组成的组:(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_{12})环烷基和(C_5 - C_7)杂环烷基,其中部分A任选地被1至4个 R_2 基团取代。在另一个替代方案中,A选自由以下组成的组:(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_{12})环烷基和(C_5 - C_7)杂环烷基。此外,A是乙基或环己基。

[0077] R_1 选自由以下组成的组:-OH、卤素、-CN、(C_1 - C_4)烷氧基、-C(O) (C_1 - C_4)烷基、-C(O) (C_1 - C_4)烷基、OC(O) (C_1 - C_4 烷基)、-C(O) NR_3R_4 、- $NR_5C(=O)R_6$ 、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_3 - C_{12})环烷基和(C_5 - C_7)杂环烷基。

[0078] 或者, R_1 选自由以下组成的组:-OH、卤素、(C_1 - C_4)烷氧基、-C(O) (C_1 - C_4)烷基、-C(O) (C_1 - C_4)烷基、-OC(O) (C_1 - C_4 烷基)和(C_1 - C_6)烷基。此外, R_1 选自由以下组成的组:-OH、卤素、(C_1 - C_4)烷氧基和(C_1 - C_6)烷基。或者, R_1 选自由卤素和(C_1 - C_6)烷基组成的组。在另一个替代方案中, R_1 选自由-F、-Cl、-Br或-I组成的组。

[0079] R_2 是(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)环烷基、(C₃-C₁₂)杂环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)杂环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、OC(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、卤素、氧代或-OH。

[0080] 或者, R_2 是(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-OC(=O)(C₁-C₆烷基)、卤素、氧代或-OH。此外, R_2 是(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤素、氧代或-OH。

[0081] R_3 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_3 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0082] R_4 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_4 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0083] R_5 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_5 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0084] R_6 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_6 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0085] R_7 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_7 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0086] R_8 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_8 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0087] R_9 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_9 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0088] R_{10} 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_{10} 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0089] R_{11} 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_{11} 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0090] R_{12} 是H或(C₁-C₄)烷基。或者, R_{12} 是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。

[0091] R_{20} 是-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、或(C₅-C₇)杂环烷基。或者, R_{20} 是H或(C₁-C₃)烷基。此外, R_{20} 是H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0092] R_{30} 是-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基。或者, R_{30} 是H或(C₁-C₃)烷基。此外, R_{30} 是H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0093] R_{40} 在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基。 R_{40} 是H或(C₁-C₃)烷基。此外, R_{40} 是H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0094] m 是0、1、2、3或4。或者, m 是0、1或2。此外, m 是1或2。或者, m 是1。

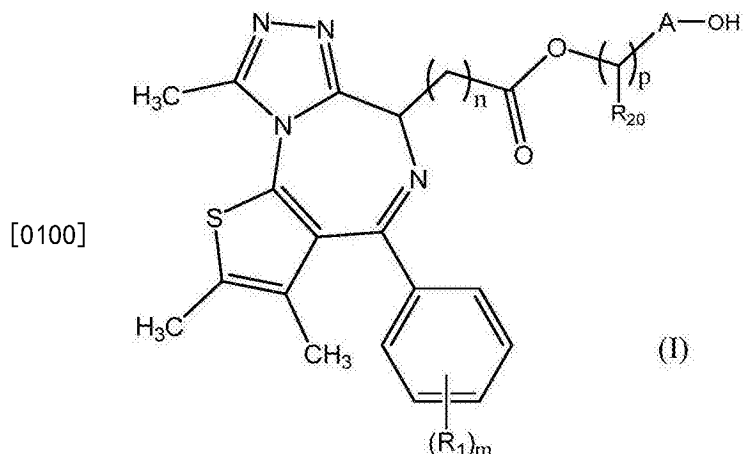
[0095] n 为0、1、2、3或4。或者, n 为0、1或2。此外, n 为0或1。或者, n 为1。

[0096] p 为0、1、2、3或4。或者, p 为0、1或2。此外, p 为0或1。

[0097] q 是0、1、2、3或4。或者, q 是0、1或2。此外, q 是0或1。

[0098] 以下是对本发明的示例性实施方案的描述。

[0099] 本发明的第一实施方案涉及结构式I的化合物：



[0101] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0102] A选自由以下组成的组:(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基,其中部分A任选地被1至4个R₂基团取代;

[0103] R₂₀在每次出现时独立地为-H、-OH、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或(C₅-C₇)杂环烷基;

[0104] R₁在每次出现时独立地选自由以下组成的组:-OH、卤素、-CN、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)(C₁-C₄)烷基、-C(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)(C₁-C₄)烷基、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₁₂)环烷基和(C₅-C₇)杂环烷基;

[0105] R₂在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)环烷基、(C₃-C₁₂)杂环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₁₂)杂环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-OC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、卤素、氧代或-OH;

[0106] R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自独立地为H或(C₁-C₄)烷基;并且

[0107] 每个m、n和p独立地为0、1、2、3或4。

[0108] 在第一实施方案的第一方面:A是(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)环烷基、或(C₅-C₇)杂环烷基。

[0109] 在第一实施方案的第二方面:A是乙基或环己基。

[0110] 在第一实施方案的第三方面:R₂是-OH或(C₁-C₆)烷基。在第三方面的一个特定实例中,其余变量如第一实施方案的第一或第二方面所述。

[0111] 在第一实施方案的第四方面:R₂是-OH或甲基。在第三方面的一个特定实例中,其余变量如第一实施方案的第一或第二方面所述。

[0112] 在第一实施方案的第五方面:R₁是-F、-Cl、-Br或-I。在第五方面的一个特定实例中,其余变量与第一实施方案的第一、第二、第三或第四方面或第三或第四方面的特定实例中的任一个相同。

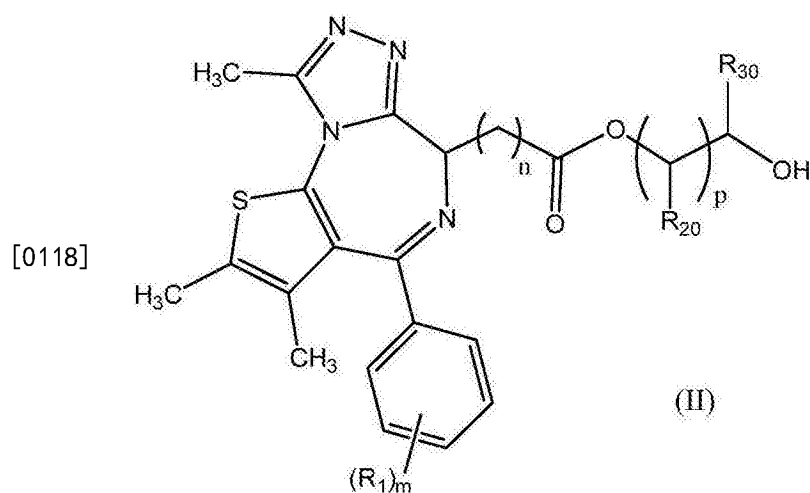
[0113] 在第一实施方案的第六方面:R₂₀是H或(C₁-C₃)烷基。在第六方面的一个特定实例中,其余变量与第一实施方案的第一、第二、第三、第四或第五方面或第三、第四或第五方面的特定实例中的任一个相同。

[0114] 在第一实施方案的第七方面： p 是0。在第七方面的一个特定实例中，其余变量如第一实施方案的第一、第二、第三、第四、第五或第六方面或第三、第四或第五或第六方面的任意特定实例相同。

[0115] 在第一实施方案的第八方面： m 为1。在第八方面的一个特定实例中，其余变量与第一实施方案的第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七方面或第三、第四、第五、第六或第七方面的任意特定实例相同。

[0116] 在第一实施方案的第九方面， n 为1。在第九方面的一个特定实例中，其余变量与第一实施方案的第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面或第三、第四、第五、第六、第七或第八方面的任意特定实例相同。

[0117] 在第二实施方案中，本发明涉及结构式II的化合物：



[0119] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0120] R_1 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： $-OH$ 、卤素、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(=O)R_6$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_{12}) 环烷基和 (C_5-C_7) 杂环烷基；

[0121] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为H或 (C_1-C_4) 烷基

[0122] R_{20} 在每次出现时独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基；

[0123] R_{30} 在每次出现时独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基；并且

[0124] 每个 m 、 n 和 p 独立地为0、1、2、3或4。

[0125] 在第二实施方案的第一个方面： R_1 是 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0126] 在第二实施方案的第二个方面： R_{20} 是H或 (C_1-C_3) 烷基。在第二方面的一个特定实例中，其余变量如第二实施方案的第一方面所述。

[0127] 在第二实施方案的第三个方面： R_{30} 是H或 (C_1-C_3) 烷基。在第三方面的一个特定实例中，其余变量如第二实施方案的第一或第二方面或第二方面的任意特定实例所述。

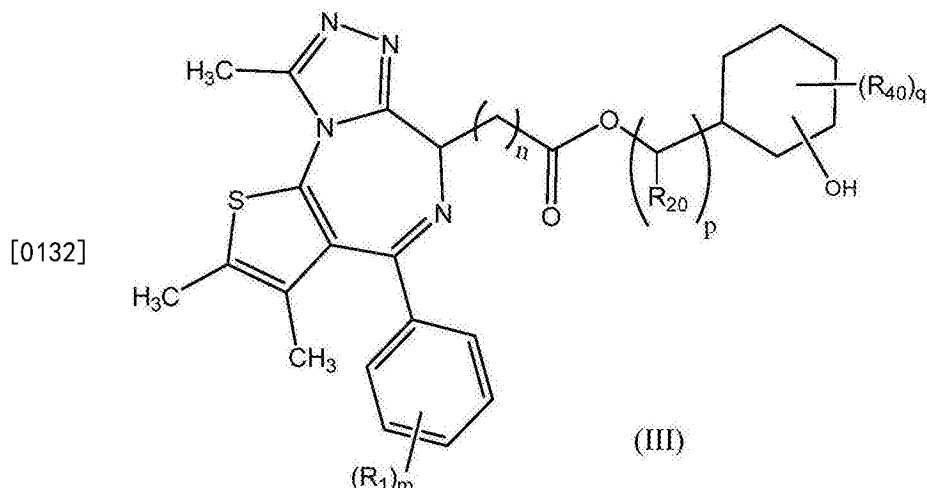
[0128] 在第二实施方案的第四方面： p 为1。在第四方面的一个特定实例中，其余变量如第二实施方案的第一、第二或第三方面或第二或第三方面的任意特定实例所述。

[0129] 在第二实施方案的第五方面： m 为1。在第五方面的一个特定实例中，其余变量如第

二实施方案的第一、第二、第三或第四方面或者第二、第三或第四方面的任意特定实例所述。

[0130] 在第二实施方案的第六方面： n 为1。在第六方面的一个特定实例中，其余变量如第二实施方案的第一、第二、第三、第四或第五方面或第二、第三、第四或第五方面的任意特定实例所述。

[0131] 在第三实施方案中，本发明涉及结构式III的化合物：



[0133] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0134] R_1 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： $-OH$ 、卤素、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_5C(=O)R_6$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_{12}) 环烷基和 (C_5-C_7) 杂环烷基；

[0135] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为H或 (C_1-C_4) 烷基

[0136] R_{20} 在每次出现时独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基；

[0137] R_{40} 在每次出现时独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或 (C_5-C_7) 杂环烷基；并且

[0138] 每个 q 、 m 、 n 和 p 独立地为0、1、2、3或4。

[0139] 在第三实施方案的一个方面： R_1 是 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0140] 在第三实施方案的第二个方面： R_{20} 是H或 (C_1-C_3) 烷基。在第二方面的一个特定实例中，其余变量如第三实施方案的第一方面所述。

[0141] 在第三实施方案的第三个方面： R_{40} 是H或 (C_1-C_3) 烷基。在第三方面的一个特定实例中，其余变量如第三实施方案的第一或第二方面或第二方面的任意特定实例所述。

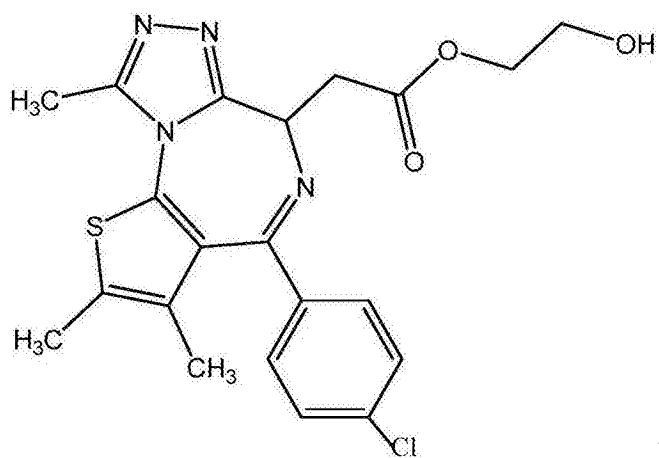
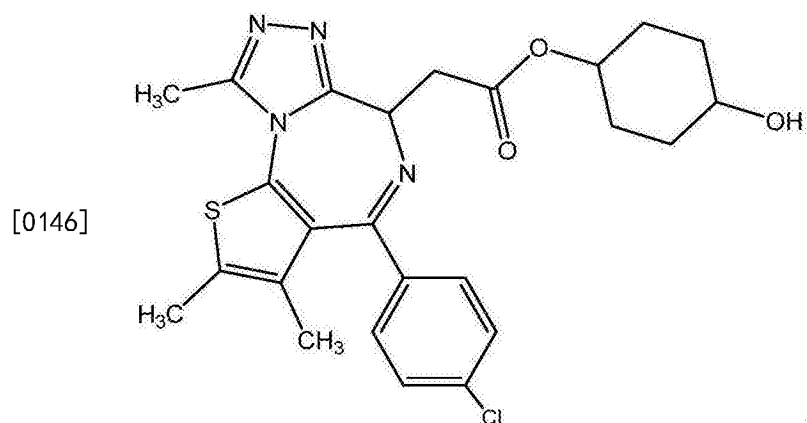
[0142] 在第三实施例的第四方面： p 为0。在第四方面的一个特定实例中，其余变量如第三实施方案的第一、第二或第三方面或者第二或第三方面的任意特定实例所述。

[0143] 在第三实施方案的第五方面： m 为1。在第五方面的一个特定实例中，其余变量如第三实施方案的第一、第二、第三或第四方面或者第二、第三或第四方面的任意特定实例所述。

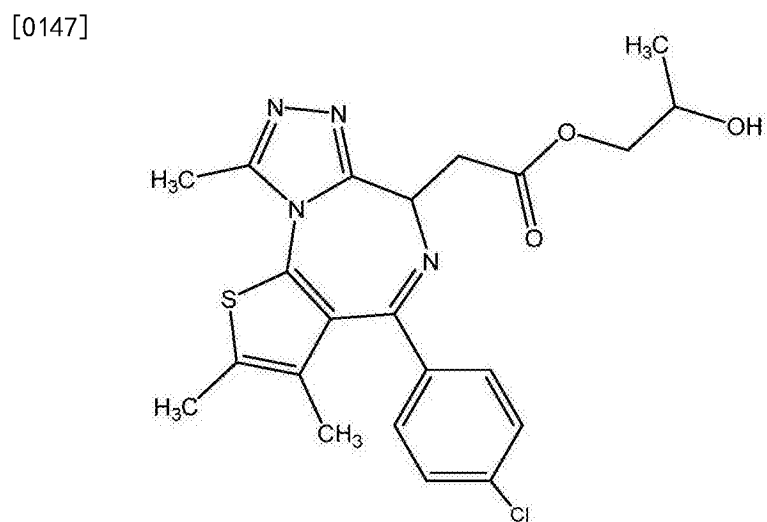
[0144] 在第三实施方案的第六方面， n 为1。在第六方面的一个特定实例中，其余变量如第三实施方案的第一、第二、第三、第四或第五方面或第二、第三、第四或第五方面的任意特定

实例所述。

[0145] 另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:

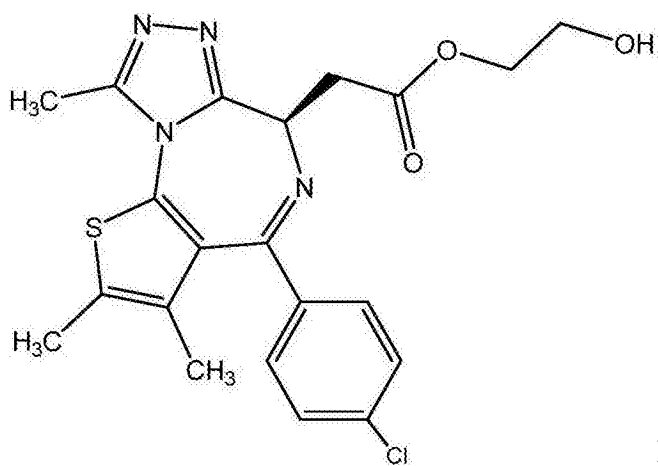
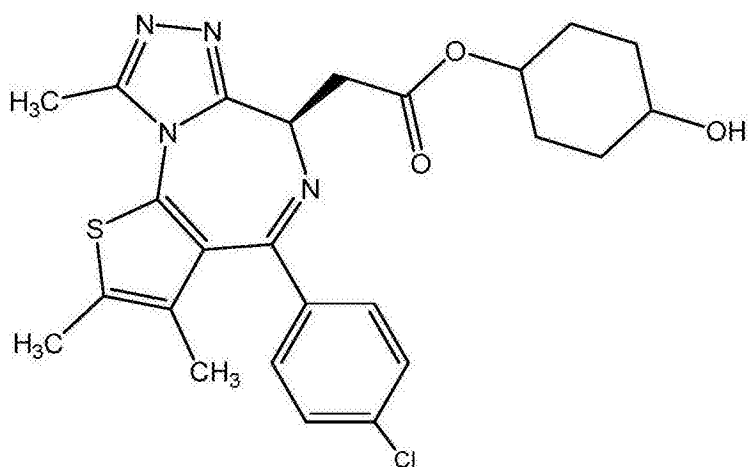


或

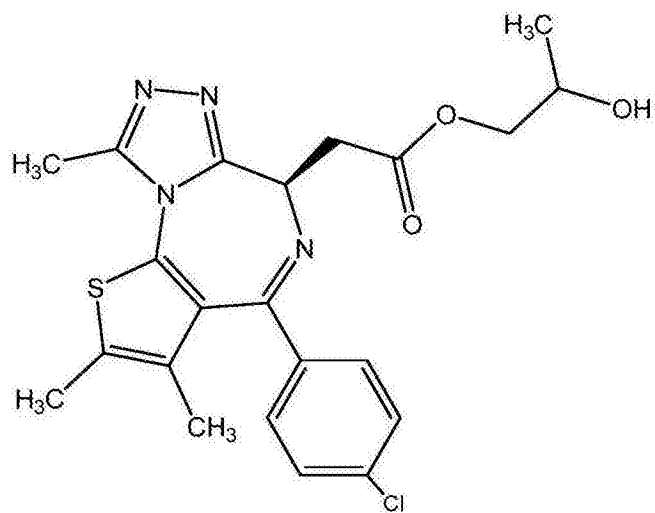


[0148] 或其药学上可接受的盐。

[0149] 在另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:



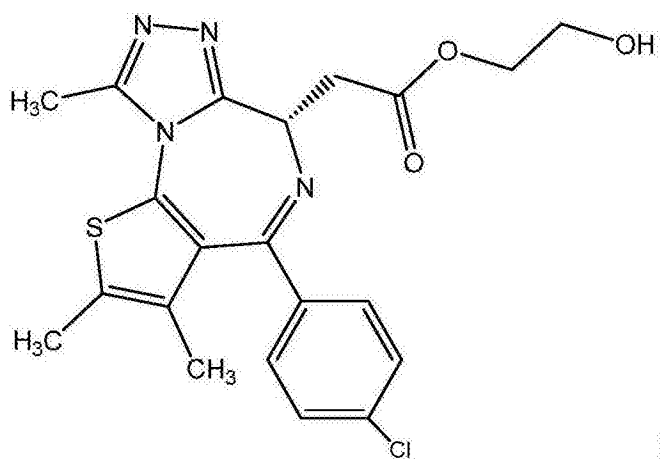
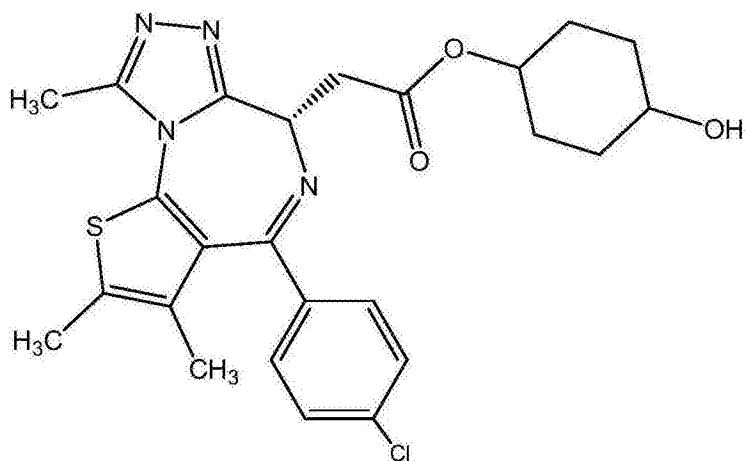
或



[0152] 或其药学上可接受的盐。

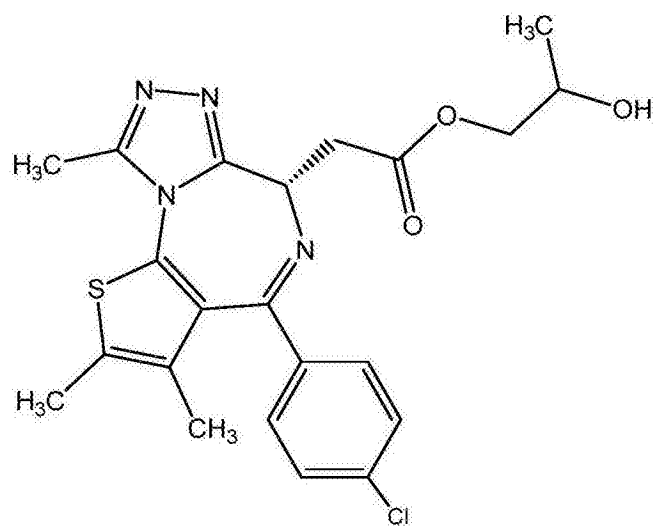
[0153] 另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:

[0154]



或

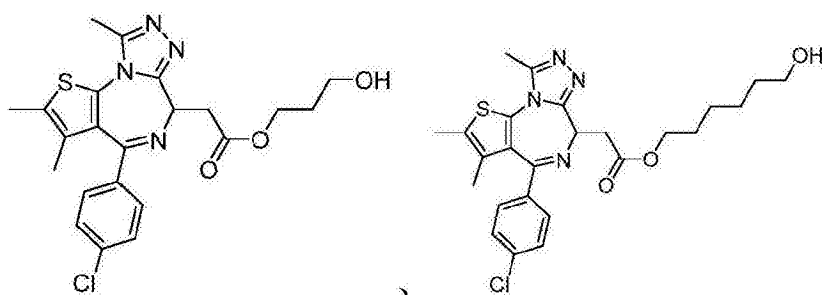
[0155]



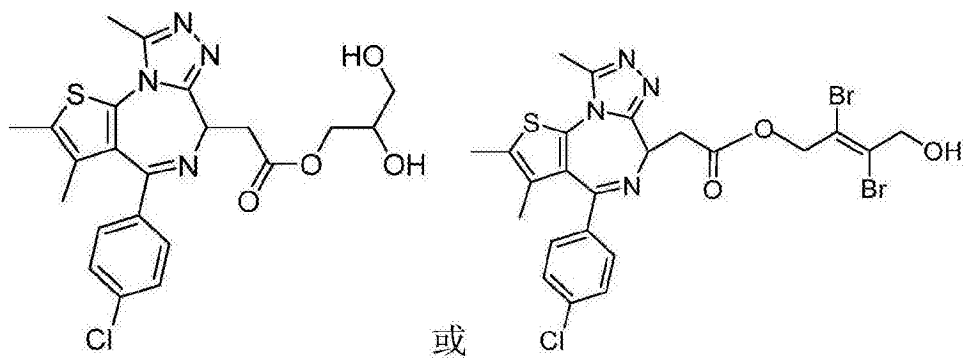
[0156] 或其药学上可接受的盐。

[0157] 在另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:

[0158]



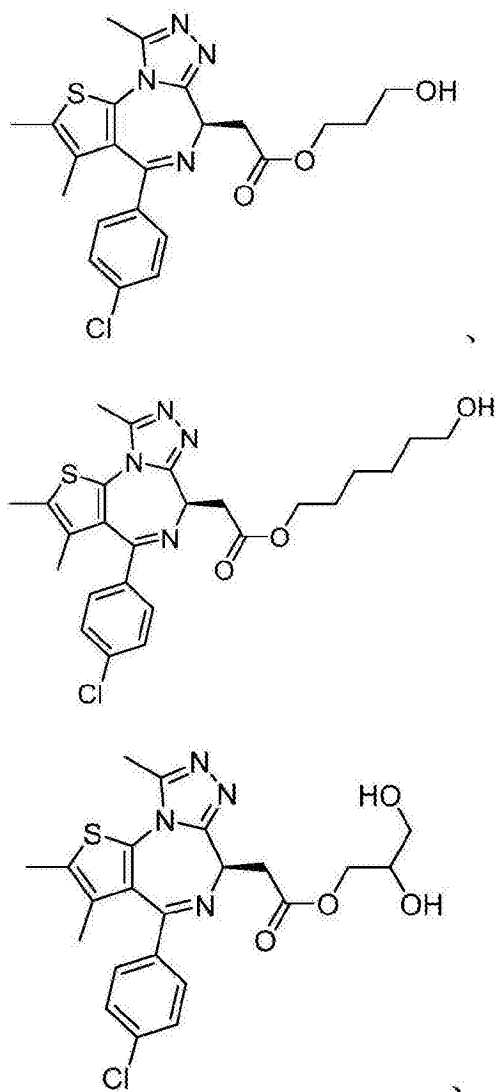
[0159]



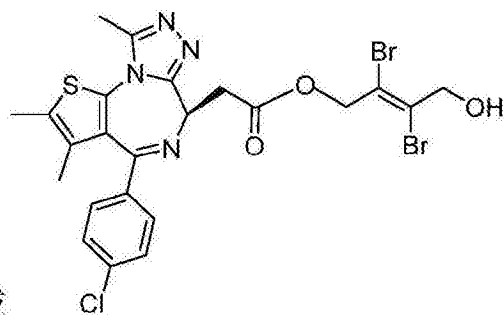
[0160] 或其药学上可接受的盐。

[0161] 另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:

[0162]



[0163]



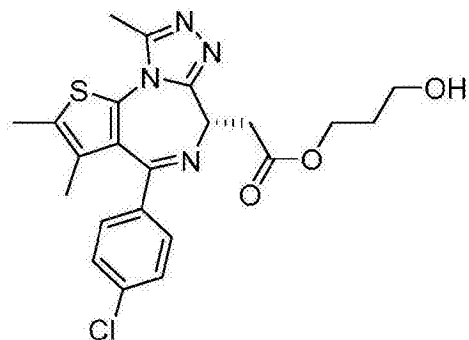
或

[0164]

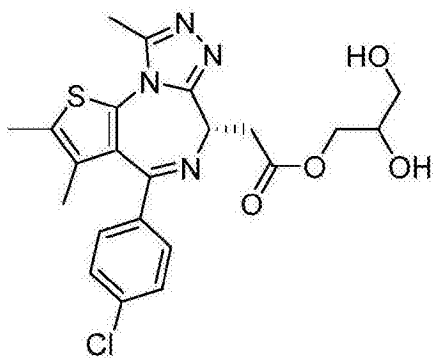
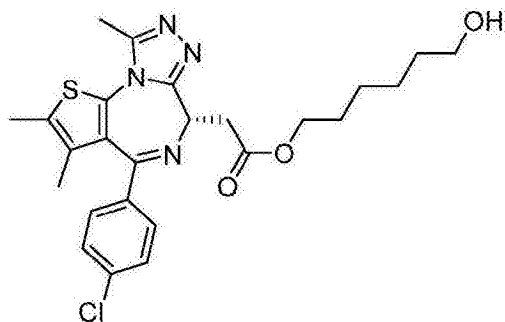
或其药学上可接受的盐。

[0165]

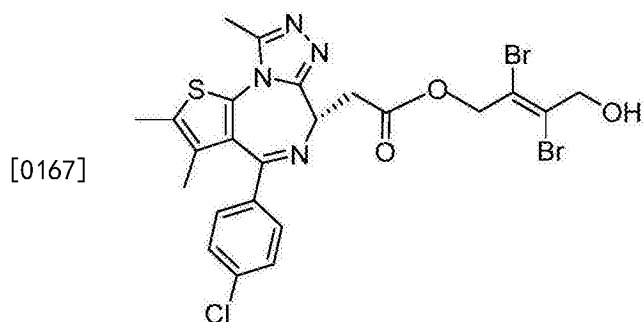
另一方面,本发明提供了由下式中的任意一个表示的化合物:



[0166]



或



[0168] 或其药学上可接受的盐。

[0169] 在第四实施方案中,本发明涉及一种在有此需要的受试者中治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的结构式(I)、(II)或(III)所示化合物或本文所述的任意方面或特定实例或特定化合物。

[0170] 在第四实施方案的第一方面,BET家族成员是BRD2、BRD3、BRD4或BRDT。

[0171] 在另一方面,本发明提供了包含治疗有效量的本文所述的任何化合物的包装药物和用于施用本文所述的任何一种疾病或病症的化合物的书面说明书。

[0172] “BET家族多肽”是指包含两个具有转录调节活性或乙酰化赖氨酸结合活性的溴结构域和外部末端(ET)结构域或其片段的多肽。示例性BET家族成员包括BRD2、BRD3、BRD4和BRDT。

[0173] 在第四实施方案的第二方面,BET家族多肽的调节包括与BET多肽的溴结构域的结合。

[0174] 在第四实施方案的第三方面,BET家族多肽的调节包括结合BET家族溴结构域并破坏与染色质相互作用的溴结构域,从而治疗病症。

[0175] 在第五实施方案中,本发明是包含一种或更多种药学上可接受的载体和/或稀释剂和有效量的本文公开的化合物的药物组合物(例如,有效量的结构式(I)、(II)或(III)或其任何方面或特定实例所示的化合物或本文所述的特定化合物)。

[0176] 在第六实施方案中,本发明是一种在有此需要的受试者中治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的包含一种或更多种药学上可接受的载体和/或稀释剂和结构式(I)、(II)或(III)所示化合物或本文所述的任意方面或特定实施例或特定化合物的药物组合物。在另一个实施方案中,BET家族成员是BRD2、BRD3、BRD4或BRDT。

[0177] 在第七实施方案中,本发明是一种在有此需要的受试者中治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的方法,所述方法包括施用有效量的结构式(I)、(II)或(III)所示化合物或本文所述的任意方面或特定实施例或特定化合物或其药学上可接受的盐。一方面,所述化合物能够结合BET家族溴结构域并破坏溴域结构与染色质的相互作用,从而治疗所述病症。另一方面,所述化合物能够在细胞环境中结合BET家族溴结构域和抑制溴结构域与染色质的结合。

[0178] “疾病”和病症“可互换使用,并且意指损伤或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病状。

[0179] 响应于BET家族多肽的调节的病症包括下述那些。

[0180] 本发明的特征在于用于治疗或预防瘤形成、炎性疾病、代谢综合征、肥胖、脂肪肝

(NASH或其它)、糖尿病(例如,II型糖尿病)、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭、与高胰岛素血症(hyperinsulinaemia)相关的病状、恶病质、移植物抗宿主疾病、与溴结构域相关的感染性疾病、治理寄生虫、疟疾、锥虫病以及降低雄性生育力。本发明组合物的其它用途包括但不限于用于器官移植、再生医学细胞状态的调节(即,通过促进或抑制细胞分化)和促进多能性。

[0181] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人患者。

[0182] 在某些实施方案中,该方法减少受试者中瘤形成的生长或增殖。

[0183] 在某些实施方案中,BET家族成员是BRD2、BRD3、BRD4或BRDT。

[0184] 在某些实施方案中,瘤形成由转录激活因子驱动。在某些实施方案中,转录激活物是myc。

[0185] 在某些实施方案中,受试者具有选自以下的瘤形成:血液学瘤形成(例如,淋巴瘤、骨髓瘤、白血病)、肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、宫颈癌、成神经细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、黑素瘤、NUT中线癌、鳞状细胞癌或与NUT重排相关的任何其它癌。

[0186] 一方面,本发明提供了一种治疗选自白血病、淋巴瘤或骨髓瘤的血液癌症的方法。具体实例包括但不限于急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、伯基特淋巴瘤、MLL驱动白血病慢性淋巴细胞白血病、嗜酸细胞性白血病、毛细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性病症或骨髓增生异常综合征)。

[0187] 术语“瘤”是指具有自主生长能力的那些细胞,即以细胞生长快速增殖为特征的异常状态或病状。瘤疾病状态可以归类为病理性的,即表征或构成疾病状态,或者可以归类为非病理性的,即与正常有偏差但与疾病状态无关。该术语意在包括所有类型的癌性生长或致癌过程、转移组织或恶性转化的细胞、组织或器官,而不管组织病理学类型或侵袭阶段。

[0188] 术语“瘤形成”的常见医学意义是指“新细胞生长”,其导致对正常生长对照的反应性丧失,例如,瘤细胞生长。“增生”是指经历异常高生长速率的细胞。然而,本文所用术语“瘤形成”通常指经历异常细胞生长速率的细胞。肿瘤包括“肿瘤”,其可以是良性的、恶变的或恶性的。

[0189] 如本文所述,本发明的特征在于用于治疗和/或预防代谢综合征、肥胖症、脂肪肝(NASH或其它)、糖尿病(例如,II型糖尿病)、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭和特征在于代谢或脂肪积累的非期望变化的相关病症。

[0190] 一方面,本发明提供了一种抑制脂肪生成的方法,所述方法包括使脂肪细胞或前脂肪细胞与有效量的本文所述的化合物接触。

[0191] 另一方面,本发明提供了一种抑制脂肪细胞生物学功能的方法,所述方法包括使脂肪细胞与有效量的本文所述的化合物接触。

[0192] 另一方面,本发明提供了一种治疗或预防人代谢综合征的方法,该方法涉及向人施用有效量的本文所述的化合物。

[0193] 在另一些方面,本发明提供了一种治疗或预防人肥胖或体重增加的方法,所述方法涉及向人施用有效量的本文所述的化合物。

[0194] 在另一方面,本发明提供了一种抑制人肝脂肪变性的方法,所述方法涉及向人施

用有效量的本文所述的化合物。

[0195] 在另一方面,本发明提供了一种减少人皮下脂肪或内脏脂肪的方法,所述方法涉及向人施用有效量的本文所述的化合物。

[0196] 在另一方面,本发明提供了一种抑制食物摄入或增加人新陈代谢的方法,所述方法涉及向人施用有效量的本文所述的化合物。

[0197] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗体重病症的试剂盒,所述试剂盒包含有效量的本文所述的化合物以及使用所述试剂盒来实施本文公开的任意方法的指导。

[0198] 在本文描述的本发明的上述方面或任意其它方面的各实施方案中,所述方法抑制脂肪细胞分化、增殖或肥大。在另一个实施方案中,所述方法减少脂肪酸合成、脂肪生成、脂滴积聚。在另一些实施方案中,所述方法减少腹部肥胖、致动脉粥样化血脂异常、升高的血压、胰岛素抵抗或II型糖尿病。

[0199] “脂肪生成”是指脂肪细胞数目的增加。脂肪生成通常涉及脂肪细胞的增生(数量增加)。脂肪细胞肥大是由于过量甘油三酯积累导致的预先存在的脂肪细胞的大小增加。当能量摄入超过能量消耗时发生肥胖。增生是由脂肪组织中前体细胞形成新脂肪细胞引起的。增生通常涉及前脂肪细胞的增殖及其分化成脂肪细胞。

[0200] “体重病症”是指导致体重异常的任何病症或疾病。

[0201] “代谢综合征”是指增加受试者患冠心病、中风、外周血管疾病和/或II型糖尿病倾向的一个或更多个危险因素。与代谢综合征相关的危险因素包括腹部肥胖(即,腹部和周围脂肪组织过多、致动脉粥样化血脂异常,包括但不限于高甘油三酸酯、低HDL胆固醇和高LDL胆固醇、血压升高、胰岛素抵抗或葡萄糖不耐受)、血栓形成状态(例如,血液中的高纤维蛋白原或纤溶酶原激活物抑制剂-1)、促炎症状态(例如,血液中升高的C-反应蛋白)。本发明的药剂可用于在具有一个或更多个上述危险因素的受试者中治疗或预防代谢综合征。

[0202] “肥胖”是指身体脂肪相对于瘦体重过量。如果身体质量指数(BMI)为30以上,则认为该受试者是肥胖的。

[0203] “体重指数(BMI)”是受试者的体重(以千克计)除以其身高(以平方米计)。

[0204] “体重增加”是指相对于较早时间点或相对于参照体重个体的体重增加。在一个实施方案中,参考体重对应于BMI为约25。

[0205] 如下文所述,本发明提供了使用本文所述化合物降低雄性生育力的方法。在一个实施方案中,本文所述的化合物可以用作男性避孕药。

[0206] 一方面,本发明提供了减少或抑制男性受试者精子发生的方法。所述方法包括向雄性受试者施用有效量的本文所述的化合物或其盐。

[0207] 一方面,本发明提供了降低受试者中雄性生育力的方法。在一些实施方案中,所述方法涉及向男性受试者施用有效量的化合物或其盐。

[0208] 在上述方面,所述方法涉及以足以减少精子数目和/或降低精子活力的量施用所述化合物或其盐。

[0209] 在上述方面,所述方法涉及以足以诱导无精子症、少精子症和/或弱精子症的量施用本文所述的化合物或其盐。在一些实施方案中,所述方法在受试者中诱导避孕作用。

[0210] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐以有效降低精子数目和/或降低精子活力的量存在。

[0211] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐以有效诱导无精子症、少精子症和/或弱精子症的量存在。在一些相关实施方案中,所述化合物或其盐以在受试者中有效诱导避孕作用的量存在。

[0212] 术语“减少或抑制精子发射”是指在从男性受试者排出精液期间,降低存在于精液中的精子的量。可以通过抑制精子发生、诱导无精子症、诱导少精子症等来减少或抑制精液中的精子水平。因此,在本发明的上下文中,“减少或抑制精子发射”具有抑制和/或降低排出的精液与女性受试者的卵子接触时的受精率的作用。

[0213] “精子发生”是指雄性中配子形成的总体过程。精子发生发生在生精小管中,且直接受生精小管周围的促卵泡激素和雄激素水平调节,特别是在塞尔托利细胞(Sertoli cell)上。

[0214] 术语“无精子症”是指每毫升精液中精子含量低于100万,接近零精子含量水平,是抑制精子发生的结果。

[0215] 术语“少精子症”是指每毫升精液中精子含量为20至100万(mil1/mL),并且是精子发生水平被抑制的结果。

[0216] 本发明的另一个实施方案涉及一种用于在有此需要的受试者中治疗与高胰岛素血症相关的病状(例如胰岛素瘤、先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulism)、多囊卵巢综合征(PCOS)、贝克威思-威德曼综合征和胃旁路手术后的患者)的方法,所述方法包括所述向受试者施用有效量的本文所述的化合物。

[0217] 本文所用术语“受试者”和“患者”通常指人,但也可以是需要治疗的动物,例如,伴侣动物(狗,猫等)、农场动物(牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0218] 术语“治疗”和“治疗”可互换使用,包括治疗性治疗和预防性治疗(降低发生的可能性)两者。这两个术语意指降低、抑制、减弱、减少、阻止或稳定疾病(例如,本文所述疾病或病症、响应于BET家族多肽的调节的病症)的发展或进展)、减轻疾病的严重程度或改善与本文所述疾病相关的症状。本文所用术语“有效量”是指当以适当的给药方案施用足量以治疗(治疗或预防)目标病症(在这种情况下,响应于BET家族多肽调节的病症)的量。例如,有效量足以减轻或改善正在治疗的病症的严重程度、持续时间或进展、防止正在治疗的疾病的进展、引起正在治疗的病症消退或增强或改善另一种疗法的预防性或治疗性效果。例如,有效量可以是量或其组合。有效量可以含约.001mg/kg/天至约1000mg/kg/天。在一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.001mg/kg/天至约100mg/kg/天。在另一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天。在另一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天。在又一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.02mg/kg/天至约10mg/kg/天。在另一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.03mg/kg/天至约6mg/kg/天,例如约0.03mg/kg/天至约3mg/kg/天。在另一个实施方案中,本发明化合物的有效量为约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0219] 施用方式

[0220] 用于本发明的组合物包括眼制剂、口腔制剂、鼻腔制剂、透皮制剂、局部制剂(有或没有闭塞)、静脉内制剂(推注和输注两者)、可吸入制剂和注射制剂(腹膜内、皮下、肌肉、肿瘤内或肠胃外)。在一个特定实施方案中,组合物用于静脉内或经口施用。组合物可以是剂量单位,例如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、脂质体、离子交换树脂、无菌眼用溶液或眼

递送装置(例如,有助于立即释放、定时释放或持续释放的接触镜等)、肠胃外溶液或混悬液、计量气雾剂或液体喷剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂;用于眼、口、鼻内、舌下、肠胃外或直肠施用,或通过吸入或吹入施用。

[0221] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”意指用于本发明组合物的制剂中具有足够纯度和质量的非治疗性成分,当适当施用于动物或人时,其通常不会产生不良反应,并且用作药物载体(即,本发明的化合物)。以下为每种类型的施用提供特定载体和载体组合的描述。

[0222] 本发明所用适于经口施用的组合物包括固体形式,例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂(分别包括立即释放制剂、定时释放制剂和持续释放制剂)、颗粒剂和粉剂;和液体形式例如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于眼施用的形式包括无菌溶液或眼递送装置。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0223] 用于本发明的组合物可以以适于每周一次或每月一次施用的形式施用。例如,活性化合物的不溶性盐可以适于提供用于肌肉注射的贮库制剂(例如,癸酸盐)或提供眼用施用溶液。

[0224] 含有本发明组合物的剂型包含有效量的提供治疗效果所需的活性成分。所述组合物可以含有约5,000mg至约0.01mg的本发明化合物或其药学上可接受的盐,并且可以构成适合所选择的施用方式的任何形式。在一个实施方案中,所述组合物包含约5000mg至约0.01mg的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述组合物包含约1000mg至约0.01mg的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述组合物包含约100mg至约0.01mg的本发明化合物或其药学上可接受的盐。所述组合物可以每天施用约1至约5次。可以采用每日施用或定期给药。

[0225] 对于经口施用而言,组合物优选为含有(例如,2000至0.5毫克活性化合物)的片剂或胶囊剂的形式。剂量将根据与待治疗的特定患者(例如,年龄、体重、饮食和施用时间)相关的因素、待治疗病状的严重程度、所用化合物、施用方式和制剂强度而不同。

[0226] 口服组合物优选配制成均匀的组合物,其中活性成分均匀地分散在整个混合物中,其可以容易地分成含有等量的本发明化合物的剂量单位。优选地,通过将本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)与一种或更多种任选存在的药物载体(例如淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和崩解剂)、一种或更多种任选存在的惰性药物赋形剂(例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂和糖浆剂)、一种或更多种任选存在的常规压片成分(例如,玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙和任意各种树胶)和任选的稀释剂(例如,水)混合来制备所述组合物。

[0227] 粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如,葡萄糖和 β -乳糖)、玉米甜味剂和天然和合成树胶(例如,阿拉伯胶和黄蓍胶)。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂和膨润土。

[0228] 片剂和胶囊剂代表有利的口服剂量单位形式。可以采用标准技术将片剂糖包衣或膜包衣。片剂也可以被涂覆或以其它方式复合以提供延长的控制释放治疗效果。剂型可以包含内部剂量和外部剂量组分,其中所述外部组分为所述内部组分上为包衣的形式。两种组分还可以通过抵抗胃中的崩解(例如,肠溶层)的层分开,并允许内部组分完整地进入十二指肠或延缓或维持释放的层。可以使用各种肠溶和非肠溶层或涂层材料(例如聚合酸、虫胶、乙酰醇和乙酸纤维素或其组合)。

[0229] 本发明的化合物还可以通过缓释组合物施用,其中组合物包括本发明的化合物和生物可降解的缓释载体(例如,聚合物载体)或药学上可接受的生物不可降解的缓释载体(例如,离子交换载体)。

[0230] 生物可降解的缓释载体和生物不可降解的缓释载体是本领域公知的。生物可降解的载体用于形成保留活性剂并且在合适的环境(例如,水性、酸性、碱性等)中缓慢降解/溶解以释放试剂的颗粒或基质。这样的颗粒降解/溶解在体液中以释放其中的活性化合物。颗粒优选是纳米颗粒或纳米乳剂(例如,在直径约1至500nm的范围内,优选直径约50至200nm,最优选直径约100nm)。在制备缓释组合物的方法中,首先将缓释载体和本发明的化合物溶解或分散在有机溶剂中。将所得混合物加入到含有任选的表面活性剂的水溶液中以产生乳剂。然后从乳剂中蒸发有机溶剂,以提供含有缓释载体和本发明化合物的颗粒的胶态混悬剂。

[0231] 本文公开的并用于本发明方法中的化合物可以并入液体形式用于经口施用或通过注射施用,所述液体形式例如水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂、含食用油(例如,棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等)的调味乳剂、或在酞剂或类似的药物载剂中。用于水性混悬剂的合适的分散剂或混悬剂包括合成和天然树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和明胶。在合适调味的混悬剂或分散剂中的液体形式也可以包括合成和天然树胶。对于肠胃外施用而言,需要无菌混悬剂和溶液剂。当需要静脉内施用时,使用通常含有合适防腐剂的等渗制剂。在一个实施方案中,经口施用化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,静脉内施用化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物可以通过注射肠胃外施用。肠胃外制剂可以由溶于或与适当的惰性液体载体混合的活性成分组成。可接受的液体载体通常包含水性溶剂和其它用于帮助溶解或保存的任选成分。这样的水性溶剂包括无菌水、林格氏溶液或等渗盐水溶液。其它任选的成分包括植物油(例如,花生油、棉籽油和芝麻油)和有机溶剂(例如丙酮缩甘油(solketal)、甘油和甲酰基)。可以使用无菌的非挥发性油作为溶剂或混悬剂。通过将活性成分溶解或悬浮在液体载体中制备肠胃外制剂,由此最终剂量单位可以含有约0.005重量%至约99重量%的活性成分。其它添加剂包括防腐剂、等渗剂、增溶剂、稳定剂和镇痛剂。也可以制备可注射的混悬剂,在这种情况下可以使用合适的液体载体、混悬剂等。

[0232] 本发明的化合物可以使用合适的鼻内载剂鼻内施用。

[0233] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以通过吸入直接施用于肺。

[0234] 本发明的化合物也可以局部施用或通过使用合适的局部透皮载剂或透皮贴剂来增强。

[0235] 对于眼部施用而言,所述组合物优选为眼用组合物的形式。眼用组合物优选配制成滴眼剂制剂并填充在合适的容器中以便于对眼睛施用,例如配备有合适移液管的滴管。优选地,所述组合物是无菌和含水的,使用纯化水。除了本发明的化合物之外,眼用组合物还可含有以下中的一种或更多种:a)表面活性剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯;b)增稠剂,例如纤维素、纤维素衍生物、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯基聚合物和聚乙烯吡咯烷酮,通常浓度在约0.05%至约5.0%(重量/体积)的范围内;c)(作为将组合物储存在含有氮气且任选地包含游离氧吸收剂如Fe的容器中的替代方案或另外方案),抗氧化剂例如丁基化羟基苯甲醚、抗坏血酸、硫代硫酸钠或丁基化羟基甲苯,浓度为约0.00005%至约0.1%(重量/体积);

d) 浓度为约0.01%至0.5% (重量/体积) 的乙醇; 以及e) 其它赋形剂, 例如等渗剂、缓冲剂、防腐剂和/或pH控制剂。眼用组合物的pH优选在4至8的范围内。

[0236] 组合疗法

[0237] 在某些实施方案中, 本发明的方法还包括使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐单独或与一种或更多种治疗剂组合来治疗响应于BET家族多肽的调节的病症。所述一种或更多种治疗剂可以是例如能够治疗本文所述的任何可以响应于BET家族多肽的调节的病症的任何药剂。本领域已知的用于治疗响应于BET家族多肽的调节的病症并适用于与本发明的化合物组合使用的治疗剂的实例包括但不限于柔红霉素、Ara-C、泊马度胺 (pomalidomide)、来那度胺、万珂 (velcade)、地塞米松、利妥昔单抗、氟维司群、依鲁替尼 (ibrutinib) 和普纳替尼 (ponatinib)。

[0238] 此外, 本领域已知的治疗剂是适合与本发明化合物组合使用的表观遗传或转录调节剂 (例如, DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)。这样的药剂包括帕比司他 (panobinostat)。

[0239] 在另一个实施方案中, 组合疗法包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及本领域中已知的用于治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的治疗剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中, 组合疗法包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐和本领域已知的作为表观遗传或转录调节剂的治疗剂 (例如, DNA甲基转移酶抑制剂, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂) 或其药学上可接受的盐。

[0240] 语言“组合”或“组合疗法”是指共同施用第一量的能够治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的化合物或其药学上可接受的盐和第二量的至少一种治疗剂或其药学上可接受的盐, 其中第一量和第二量一起包含治疗有效量以治疗响应于BET家族多肽的调节的病症。组合疗法包括以基本上同时的方式施用共同施用的第一量和第二量的化合物, 例如在单一药物组合物中, 例如具有固定比例的第一量和第二量的胶囊剂或片剂, 或对于每种而言分开的胶囊剂或片剂。此外, 这样的共同施用还包括以任何顺序依次使用每种化合物。当共同施用涉及分开施用第一量的能够治疗响应于BET家族多肽的调节的病症的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种治疗剂或其药学上可接受的盐时, 这些化合物在时间上足够接近具有所期望的治疗效果。例如, 可以导致期望的治疗效果的每次施用之间的时间段可以从数分钟至数小时不等, 并且可以考虑进每种化合物的性质 (例如效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学特征) 来确定。例如, 能够治疗响应于BET家族多肽的病症的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种治疗剂或其药学上可接受的盐可以在彼此约24内、彼此16小时内、彼此约8小时内、彼此约4小时内、彼此约1小时内、或彼此约30分钟内以任何顺序施用。

[0241] 示例

[0242] 在整个申请中使用以下缩写。

[0243]	Ac	乙酰基
[0244]	AcOH	乙酸
[0245]	AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
[0246]	aq	水溶液
[0247]	Asp	天冬氨酸

[0248]	BET	溴结构域和外部末端结构域
[0249]	BRDT	溴结构域睾丸特异性蛋白质
[0250]	BRD2	含有蛋白质2的溴结构域
[0251]	BRD3	含有蛋白质3的溴结构域
[0252]	Brd4	含有蛋白质4的溴结构域
[0253]	Bn	苄基
[0254]	Boc	叔丁氧基羰基
[0255]	BOP	(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
[0256]	BSA	牛血清白蛋白
[0257]	Bu	丁基
[0258]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0259]	DMEM	达尔伯克氏改良伊格尔培养基
[0260]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0261]	DMSO	二甲基亚砷
[0262]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
[0263]	ESI	电喷雾电离
[0264]	Et	乙基
[0265]	EtOAc	乙酸乙酯
[0266]	EtOH	乙醇
[0267]	Fmoc	芴基甲氧基羰基
[0268]	HCTU	(2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四
[0269]		甲基铵六氟磷酸盐
[0270]	His	组氨酸
[0271]	HPLC	高效液相色谱法
[0272]	HRMS	高分辨率质谱法
[0273]	i	异
[0274]	IC ₅₀	半最大生长抑制浓度
[0275]	i-Pr ₂ NEt	N,N-二异丙基乙胺
[0276]	K ₂ EDTA	乙二胺四乙酸二钾
[0277]	KOt-Bu	叔丁醇钾
[0278]	MBTE	甲基叔丁基醚
[0279]	MEG	一乙二醇
[0280]	MeOH	甲醇
[0281]	Me	甲基
[0282]	MgSO ₄	硫酸镁
[0283]	MS	质谱法
[0284]	MW	分子量
[0285]	Na ₂ EDTA	乙二胺四乙酸二钠
[0286]	NMR	核磁共振光谱法

[0287]	Papp	表观渗透率
[0288]	PBS	磷酸盐缓冲盐水
[0289]	Ph	苯基
[0290]	PEG	聚乙二醇
[0291]	PO (OEt) ₂ Cl	氯磷酸二乙酯
[0292]	Pr	丙基
[0293]	p-TSA	对甲苯磺酸
[0294]	PyBOP	(苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基磷
[0295]	RT	逆转录
[0296]	s	仲
[0297]	S	硫
[0298]	t	叔
[0299]	THF	四氢呋喃
[0300]	TLC	薄层色谱

[0301] I. 化学实施例-合成和制备方法

[0302] 鉴于本文的描述,本发明的化合物可以通过本文所述的方法和/或根据本领域普通技术人之一员已知的方法合成。

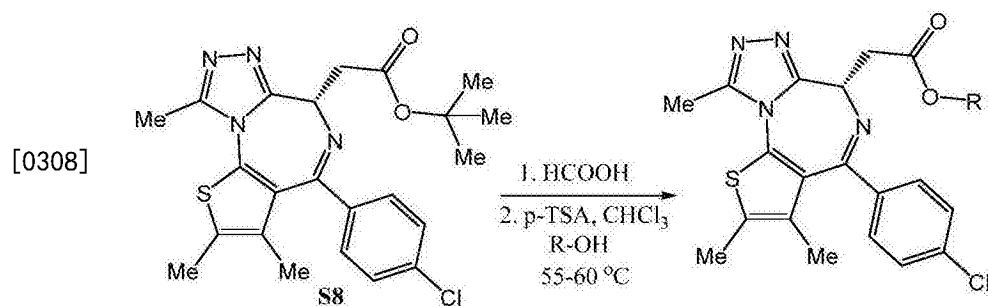
[0303] 仪器。

[0304] 使用Varian反向探针600INOVA光谱仪记录质子和碳-13核磁共振 (¹H NMR和¹³C NMR) 光谱。化学位移以δ标度按百万分之一部分记录,并分别参考用于¹H NMR的NMR溶剂 (CHCl₃:δ7.24) 中的残留氯和用于¹³C NMR的溶剂 (CDCl₃:δ77.2) 的碳共振。数据报告如下: 化学位移多重性 (s=单峰、d=双峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、br=宽) 和偶联常数 (以赫兹计), 整合。使用电喷雾离子源 (ESI) 在Bruker APEX 4.7Tesla FTMS光谱仪上记录高分辨率质谱 (HRMS)。用CombiFlash RF体系 (Teledyne Isco) 纯化中间体和最终产物。在Büchi R-205旋转蒸发器上浓缩有机溶液。用Berger超临界流体色谱 (SFC) 和AS-H柱检查对映异构体纯度。使用Agilent高压液相色谱和OD-H色谱柱进行对映体纯化。

[0305] 用于本发明方法的化合物可以通过多种方法制备。例如,下文提供的化学实施例提供了制备化合物1 (外消旋物) 和对映体 (S)-化合物1和 (R)-化合物1 (参见实施例中的方案S1和S2) 的合成方案。式 (I)-(III) 的各种化合物可以通过用适当起始原料代替类似方法来制备。

[0306] 通用方案1:

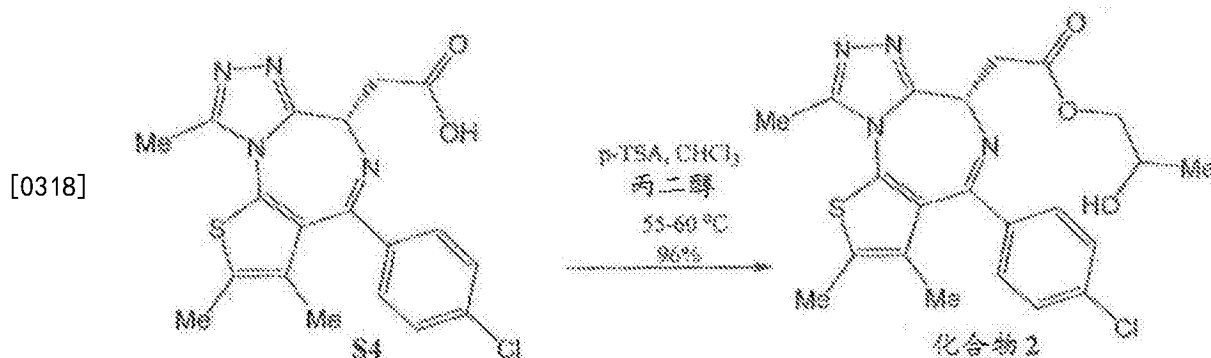
[0307] 从S8开始,可以如下面的通用方案1所示制备所需的酯。



层,用饱和碳酸氢钠溶液(10mL/g)和水(10mL/g)洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到浅棕色半-固体。通过快速柱色谱(梯度0%至5%甲醇-乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈灰白色固体的化合物1。将灰白色固体在甲基叔丁基醚(MBTE)中溶解,并通过加入庚烷(约50mL MBTE/庚烷)从溶液中研磨化合物1。过滤固体并在35℃下真空干燥过夜。分离呈固体的所需产物化合物1(3.6g,59%)。

[0316] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃,25℃)如图9所示。对于C₂₅H₂₇ClN₄O₃S[M+H]⁺计算的HRMS(ESI):499.02,实测值为499.2m/z。

[0317] 方案S2.化合物2的合成-实施例2



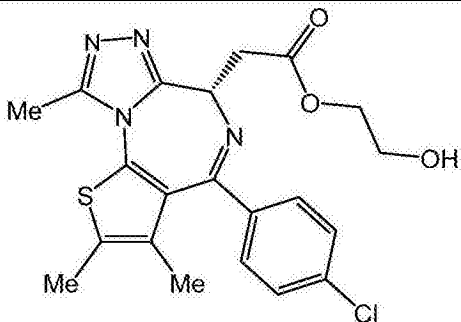
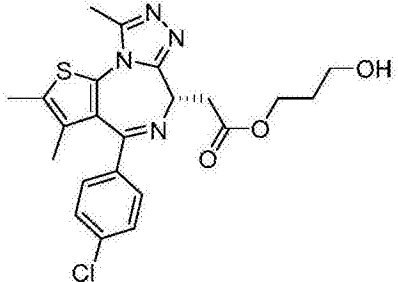
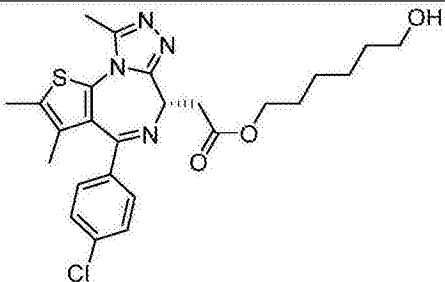
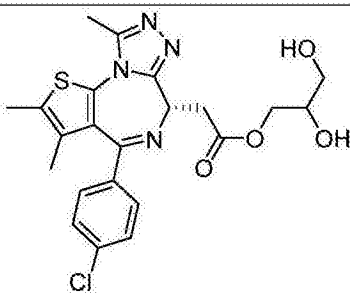
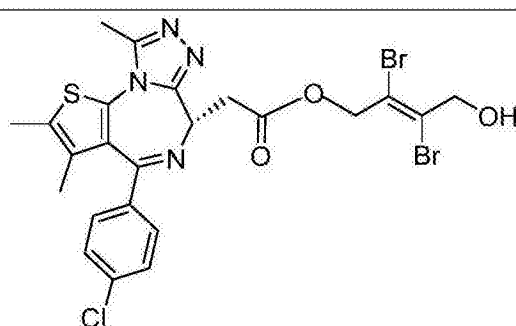
[0319] 步骤1:根据“通用方案2”制备中间体S-4。

[0320] 步骤2:将对甲苯磺酸(0.3g,0.1当量)加入到丙二醇(9.5g,10当量;CAS号57-55-6,外消旋)和S4(5g,1当量)在氯仿(200mL)中的溶液中,并在55℃至60℃的温度于氮气氛围下经过6小时。通过HPLC监测反应。36小时后,HPLC显示93%的转化率。将反应混合物冷却至室温,并加入饱和碳酸氢钠水溶液以淬灭反应。分离有机层和水层,用饱和碳酸氢钠溶液(10mL/g)和水(10mL/g)洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到浅棕色半-固体。通过快速柱色谱法(梯度0%至5%甲醇-乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈灰白色固体的化合物2。将灰白色固体溶解在甲基叔丁基醚(MBTE)中,通过加入庚烷(约50mL MBTE/庚烷)从溶液中研磨化合物2。将固体过滤并在真空下于35℃干燥过夜。分离呈白色固体的所需产物化合物2(5.5g,96%)。

[0321] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃,25℃)如图10所示。对于C₂₂H₂₃ClN₄O₃S[M+H]⁺计算的HRMS(ESI):458.96,实测值459.1m/z。

[0322] 化合物3-7是根据上述化合物1和2使用的方法制备的,并在通用方案中给出。化合物3-7的结构与质谱数据一起提供于表A中。化合物3-7的NMR见于图11-15。

[0323] 表A

化合物编号	结构	MS $[M+H]^+$
		m/z (观测值)
化合物 3		445.3
[0324] 化合物 4		459.1
化合物 5		502.2
化合物 6		475.1
[0325] 化合物 7		629

[0326] 每个化合物的光谱数据与分配的结构相一致。(参见图11-15)。

[0327] II. 生物活性

[0328] 实施例3:大鼠胰岛素细胞测定

[0329] 使用细胞滴定-G1测定来测试四种大鼠胰岛素瘤 (RIN) 细胞系RIN-14B、RIN-m5F、RIN-m和RIN-5对化合物1和化合物2的敏感性。

[0330] 将细胞以5000个细胞/孔接种在96孔微量培养板中,总体积为100 μ l/孔并孵育24小时。向每个孔中加入100 μ l 2X试验化合物(化合物1或化合物2),连续稀释1:4。化合物1和化合物2的测试浓度为20 μ M、5 μ M、1.25 μ M、0.313 μ M、0.0781 μ M、0.0195 μ M、0.00488 μ M、0.00122 μ M、0.000305 μ M和0.0000763 μ M。培养总计168至192小时后,从各孔中取出100 μ l培养基,向每个孔中加入50 μ l细胞滴定-Glo (Promega#G7571)。摇动板2分钟,使其平衡10分钟。在Tecan GENios酶标仪上测量发光。相对于未处理的对照孔计算细胞增殖抑制百分比。所有测试在每个浓度水平下进行一式三份或一式四份。使用具有四个参数对数方程的Prism 6.00曲线拟合计算IC₅₀值。

[0331] 结果

[0332] 所有细胞系对IC₅₀值低于40nM的化合物1和低于80nM的化合物2敏感。这些结果表明,BET溴结构域抑制剂在降低胰岛素瘤细胞系的增殖方面是非常有效的。结果如下表B所示。

[0333] 表B

	IC ₅₀ 值 (nM)	
	化合物 1	化合物 2
[0334]	RIN-14B	9.3
	RIN-m5F	26.5
	11.3	42.3
	RIN-m	12.6
	21.6, 19.5	41.5
		64.5, 59.9

[0335] 实施例4:BROMOscan结合测定

[0336] 使用BROMOscan结合测定来测试(S)-化合物1、2、3、4、5和7分别对Brd4的第一溴结构域和第二溴结构域(BRD4 (1) 和BRD4 (2))的体外结合活性。将(S)-JQ1 (S8) 用作阳性对照。

[0337] 在来自BL21菌株的大肠杆菌宿主中,在24孔嵌段中平行生长展示溴结构域的T7噬菌体菌株。使大肠杆菌生长至对数期,并从冷冻储备(多重感染=0.4)用T7噬菌体感染,并在32 $^{\circ}$ C振荡孵育至裂解(90至150分钟)。将裂解物离心(5,000 $\times$ g)并过滤(0.2 μ m)以除去细胞碎片。在室温下用生物素化的小分子或乙酰化肽配体处理链霉亲和素包被的磁珠30分钟以产生用于溴结构域测定的亲和树脂。用过量的生物素封闭配体的珠子,并用封闭缓冲液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1mM DTT)洗涤以除去未结合的配体并降低非特异性噬菌体结合。

[0338] 通过在1 $\times$ 结合缓冲液(17% SeaBlock, 0.33 $\times$ PBS, 0.04% 吐温20, 0.02% BSA, 0.004% 叠氮化钠, 7.4mM DTT)中结合溴结构域、配体亲和珠和测试化合物来组成结合反应。将测试化合物制备为100% DMSO中的1000X储液,随后在单乙二醇(MEG)中以1:10系列稀释从而以筛选浓度为100X产生储液(所得储液为10% DMSO/90% MEG)。然后将化合物直接稀释到测定中,使得DMSO和MEG的最终浓度分别为0.1%和0.9%。所有反应在聚苯乙烯96孔板中进行,终体积为0.135ml。将测定板在室温下振荡孵育1小时,用洗涤缓冲液(1 $\times$ PBS,

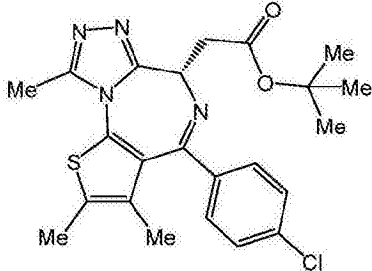
0.05%吐温20)洗涤亲和珠。然后将珠子重悬于洗脱缓冲液(1×PBS,0.05%Tween 20,2μM非生物素化亲和配体)中,并在室温下振荡孵育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的溴结构域浓度。

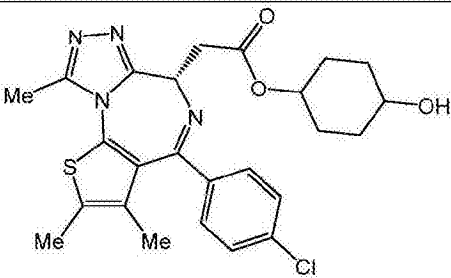
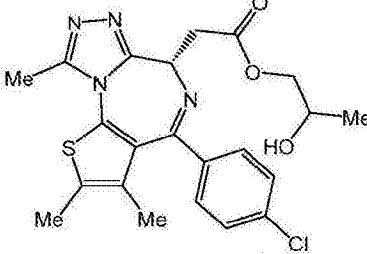
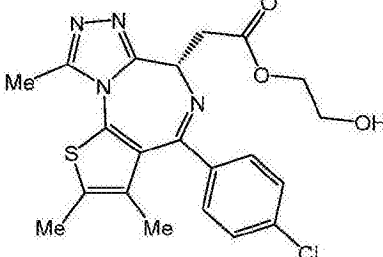
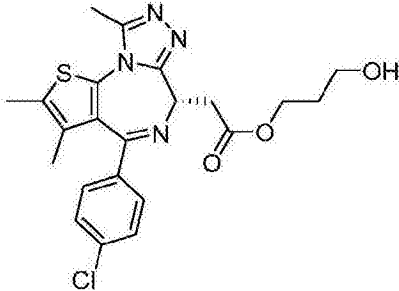
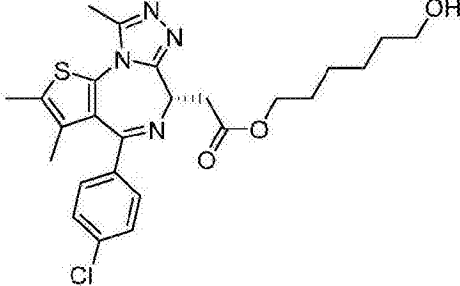
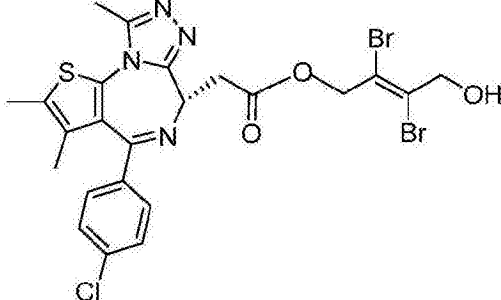
[0339] 使用化合物最高浓度=10,000nM测定大多数Kd。如果测定的初始Kd<0.169nM(测试的最低浓度),则以较低最低浓度从连续稀释开始重复测量。报告为40,000nM的Kd值表示确定Kd>10,000nM。

[0340] 使用Hill方程用标准剂量-反应曲线计算结合常数(Kd)。山坡斜率设为-1。使用龙伯格-马夸特(Levenberg-Marquardt)算法的非线性最小二乘拟合来拟合曲线。图1至3示出所测试所有化合物的曲线图。通过qPCR(y轴)测量溴结构域的量,并针对log10级按nM计相应化合物浓度绘制。

[0341] 结合测定的结果示于下表C中。

[0342] 表C

化合物名称	结构	K _d (nM)	
		BRD4 (1)	BRD4 (2)
[0343] (S)-JQ1		3.6	3.8

化合物 1		1.3	1.5
化合物 2		1.9	1.9
化合物 3		1.1	1.2
[0344] 化合物 4		1.1	1.3
化合物 5		0.43	0.4
化合物 7		1.5	2.1

[0345] 结果

[0346] (S)-JQ1和化合物1、2、3、4、5和7在BRD4 (1) 和BRD4 (2) 两者的BROMOscan筛选结合

测定中产生低 K_d 值。这些结果表明,所有化合物对BRD4 (1) 和BRD4 (2) 两者均具有优异的体外结合活性,其 K_d 值与已知的溴结构域抑制剂(S)-JQ1相当或更好。

[0347] 实施例5:Caco-2渗透率测定

[0348] 采用Caco-2测定来获得肠道运输并预测化合物1-7的吸收速率和口服生物利用度。使用(S)-JQ1 (S8) 作为阳性对照。将雷尼替丁、华法林用作对照化合物。

[0349] 制备含有DMEM、FCS 10%、L-谷氨酰胺1%、PenStrep 1% (无菌过滤) 的Caco-2培养基。使用CacoReady 24孔transwell板 (获自ADMEcell (Alameda, CA; www.admecell.com) 或由室内制备的预布板细胞)。

[0350] 通过用900 μ l Caco-2培养基填充24孔无菌板的所有孔并置于培养箱中直到使用来制备用于更换培养基的基底板。另将CacoReady 24孔transwell板置于37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂培养箱中4小时。在4小时孵育结束时,取出CacoReady板和基底板并转移到生物安全罩。将板的顶端部分抬起并放到空的基板上。吸取200 μ l来自CacoReady板顶端隔室的转运培养基,并用200 μ l新鲜培养基更换。再重复两次,共3次洗涤,将CacoReady板的顶端部分返回基底板,将两片板返回培养箱。

[0351] 在测定前一天或两天,通过向所有孔中加入900 μ l细胞培养基并将基底板置于培养箱中来制备新鲜的基底板。将CacoReady板从培养箱转移到罩中,并从顶端孔中取出200 μ l培养基,并用200 μ l新鲜培养基更换。将基底板和CacoReady板两者都返回培养箱。

[0352] 在测定当天,在转运缓冲液 (200 μ l/插入/孔 (顶端应用); 780 μ l/插入/孔 (基底应用)) 中制备含有1000倍稀释的化合物溶液的约5ml溶液。将750 μ l至A-B孔的转运缓冲液和780 μ l至B-A孔的稀释的化合物溶液加入基底板中,并将板置于培养箱中。

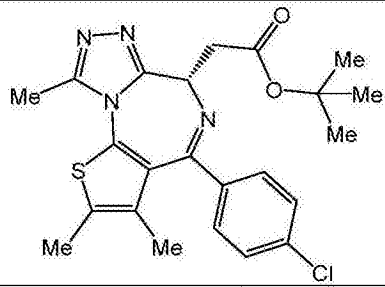
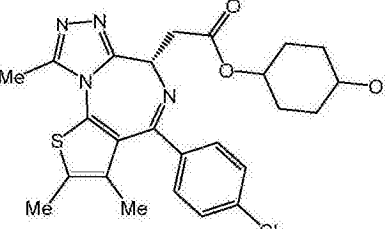
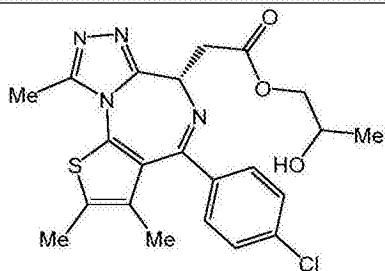
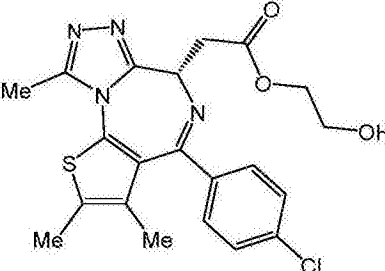
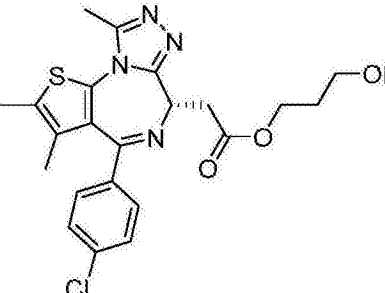
[0353] 将CacoReady板放置在罩中,并将板的顶端部分提起并降低到空的基底板上。从顶端孔中取出200 μ l的Caco-2培养基,并用200 μ l新鲜的转运培养基更换。再重复两次,共3次洗涤。从顶端孔中取出200 μ l培养基,并用200 μ l稀释的化合物 (用于A-B孔) 或200 μ l新鲜转运缓冲液 (至B-A孔) 更换。

[0354] 然后从培养箱中取出基底板,将板的顶端部分转移到基底板。然后收集来自顶端室和基底室的三个重复的10 μ l样品用于T₀,并将测定板覆盖并返回到培养箱中。用40 μ l转运缓冲液稀释T₀样品,用100 μ l淬灭溶液淬灭并保持冷。

[0355] 2小时后,从所有顶端隔室和B-A基底室收集三个重复的10 μ l样品,并从A-B基底室收集三个重复的50 μ l样品。用40 μ l转运缓冲液稀释10 μ l样品,然后向所有10 μ l和50 μ l样品中加入100 μ l淬灭溶液。将50 μ l所有T₀和T_{24h}样品转移到样品板中,并在制备中用100 μ l MilliQ水稀释用于生物分析。

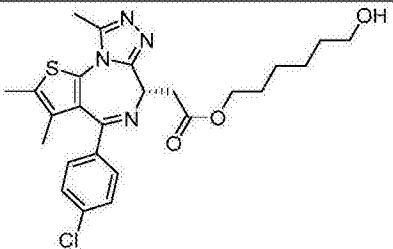
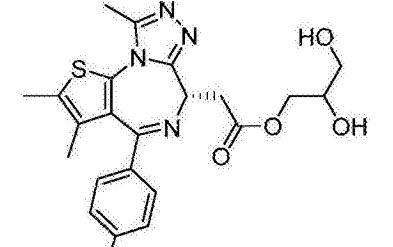
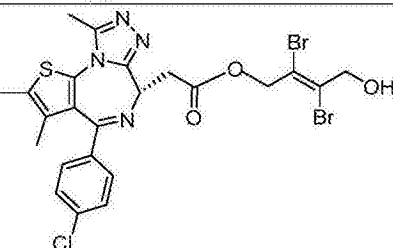
[0356] 在T₀和T_{24h}时,在顶端 (A) 和基底外侧 (B) 侧测量分析物水平 (峰面积比)。计算A至B和B至A通量 (n=3次测量的平均值)。表观渗透率 (P_{app}, cm/sec) 计算为dQ (通量) / (dt × 面积 × 浓度)。流出比为 (B至A) / (A至B) 比 [即, P_{app} (B-A) / P_{app} (A-B)]。比值>2是流出的证据。通过测试+/-pgp抑制剂 (即,在最终测定浓度为25 μ M下用和不用维拉帕米制备的给药溶液) 确认了Pgp流出比。当其<1 × 10⁻⁶ cm/s时,认为渗透率更低,当其>1 × 10⁻⁶ cm/s时,渗透率更高。流出比>2表示化合物作为Pgp或其它活性转运蛋白的底物的潜力。

[0357] Caco-2测定的结果示于下表D中。表D

化合物名称	结构	测定浓度 (μM)	平均 P_{app} , A-B (10^{-6} cm/s)	平均回收%	A-B 渗透率等级
(S)-J Q1		10	35.4	84.6	较高
化合物 1		10	30.7	98.5	较高
化合物 2		10	30.6	95.3	较高
化合物 3		10	29.8	88.7	较高
化合物 4		10	35.6	99.4	较高

[0358]

[0359]

化合物 5		10	39.9	88.7	较高
化合物 6		10	4.74	90.8	较高
化合物 7		10	31.3	76.9	较高
雷尼替丁		10	0.170	97.8	按期望 较低
华法林		10	38.8	99.9	按期望 较高

[0360] 结果

[0361] 表D中的结果显示,化合物1-7在体外具有优异的细胞渗透率,并且强烈地预测口服生物利用度。

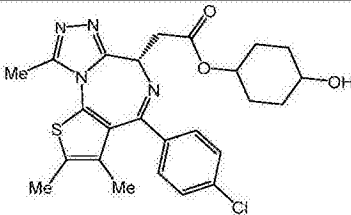
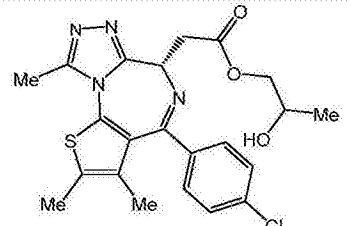
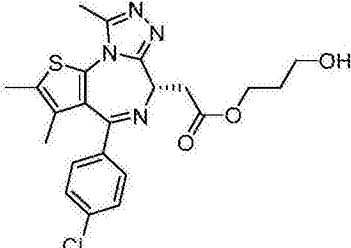
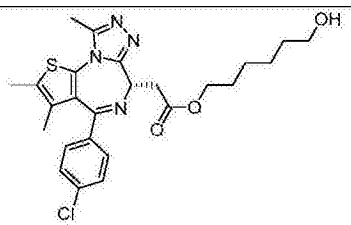
[0362] 实施例6:雄性Sprague-Dawley大鼠中化合物1-2和4-5的口服利用度。

[0363] 为了确定化合物1-2和4-5是否具有良好的口服生物利用度,通过在雄性Sprague-Dawley大鼠中静脉内 (IV) 和经口 (PO) 施用化合物来获得化合物1-2和4-5的药代动力学性质。

[0364] 购买具有留置的颈静脉插管 (JVC) 的雄性Sprague-Dawley (约250-325g), 并允许其适应试验设施至少2天。所有动物在给药前禁食过夜。通过将适量的化合物称量到制剂小瓶中并加入适量体积的DMSO (10%)、Solutol HS-15 (10%) 和盐水 (80%) (参见表G的化合物量和所有制剂的浓度) 来制备口服制剂。一旦测试化合物在小瓶中,加入DMSO,将小瓶涡旋1至2分钟并超声处理3分钟。然后将合适体积的Solutol HS-15加入制剂小瓶中,并将小瓶涡旋1至2分钟并超声处理2分钟。加入盐水并将pH调节至约6.8至7.4,将小瓶涡旋2分钟。

[0365] 通过将口服制剂的0.8mL等分试样置于另一小瓶中并加入1.2mL IV载体 (10% EtOH, 10% 克列莫佛 (Cremophor, 80% 无菌水制备IV制剂。然后将小瓶涡旋2分钟。制剂应具有pH 6.8-7.4,并应根据需要进行调节。

[0366] 表E

	化合物名称	结构	给药途径	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)
[0367]	化合物 1		IV	1	5	0.2
			PO	5	10	0.5
	化合物 2		IV	1	5	0.2
			PO	5	10	0.5
	化合物 4		IV	1	5	0.2
			PO	5	10	0.5
[0368]	化合物 5		IV	1	5	0.2
			PO	5	10	0.5

[0369] 使用球头灌胃针进行口服给药。在给药和每次预定的收集中观察所有动物。在研究过程中没有观察到异常。通过尾巴剪切或面部静脉收集序列样品。将血液样品收集到NaF Na₂EDTA塔中并储存在湿冰中,直到在收集30分钟内通过离心(3500rpm,5℃,10分钟)处理成等离子体。将等离子体样品转移到基质管中并储存在-80℃,直到转移到分析型化学品用于分析。弃去细胞级分。采用RGA I测定,通过LC/MS/MS,由Agilux Laboratories分析母体药物和代谢物的给药制剂和血浆样品。

[0370] 结果如下所示。

[0371]

化合物 1 IV 剂量(1 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	外推值 (%)
5	0.798	0.083	1430	1496	1502	0.41
化合物 1 PO 剂量(5 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	F (%)
6	NA	1.00	619	2362	NA	31.6
化合物 2 IV 剂量(1 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	外推值 (%)
7	0.457	0.083	790	565	593	4.62
化合物 2 PO 剂量(5 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	F (%)

[0372]

8	1.78	1.00	820	2721	3030	102.2
化合物 4 IV 剂量(1 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	外推值 (%)
1	0.807	0.083	1130	782	784	0.28
化合物 4 PO 剂量(5 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	F (%)
2	1.83	0.500	480	815	918	23.4
化合物 5 IV 剂量(1 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	外推值 (%)
3	0.301	0.083	1070	512	516	0.75
化合物 5 PO 剂量(5 mg/kg)						
大鼠	$T^{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-最终}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	F (%)
4	NA	0.500	12.2	12.1	NA	NA

[0373] N.A.: 计算PK参数可获得的数据不足

[0374] $T^{1/2}$ = 最终半衰期[0375] $AUC_{0-\infty}$ = 使用0至无穷计算的分析物的浓度相对于时间下方的面积

[0376] $AUC_{0-最终}$ = 从时间0至最终阳性Y值的时间计算的

[0377] C_{max} = 最大浓度的峰值

[0378] T_{max} = 峰浓度的时间

[0379] 结果

[0380] 结果证实, IV给药后检测到化合物1、2、4和5的暴露, 并且化合物1、2和4具有F>23%的口服生物利用度。

[0381] 本文引用的所有专利、公开的应用和参考文献的教导通过引用整体并入。

[0382] 尽管已经参照本发明的示例性实施方案具体示出和描述了本发明, 但是本领域技术人员将会理解, 在不脱离所附权利要求书所涵盖的本发明的范围的情况下, 可以在形式和细节上进行各种改变。

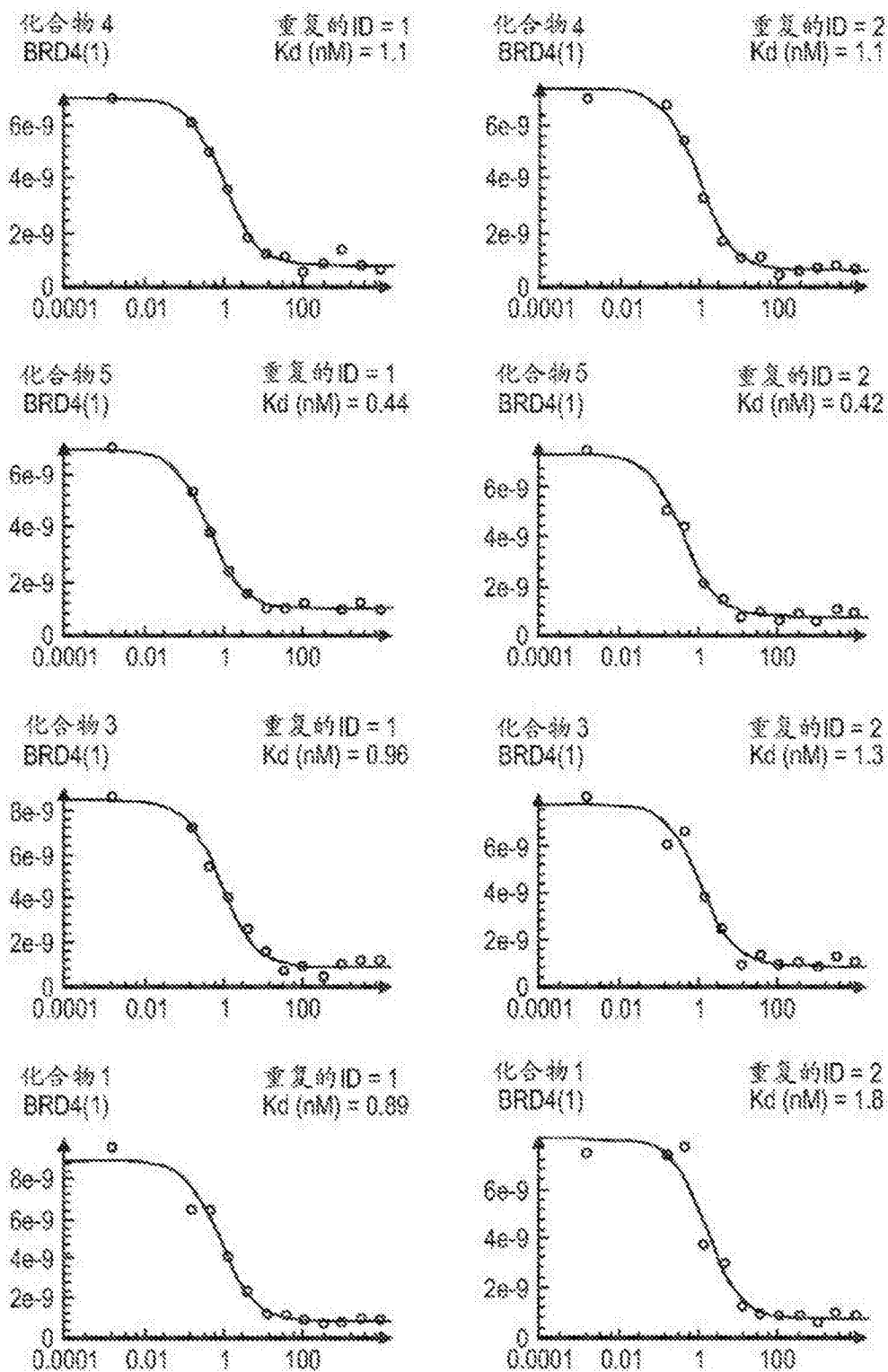


图1

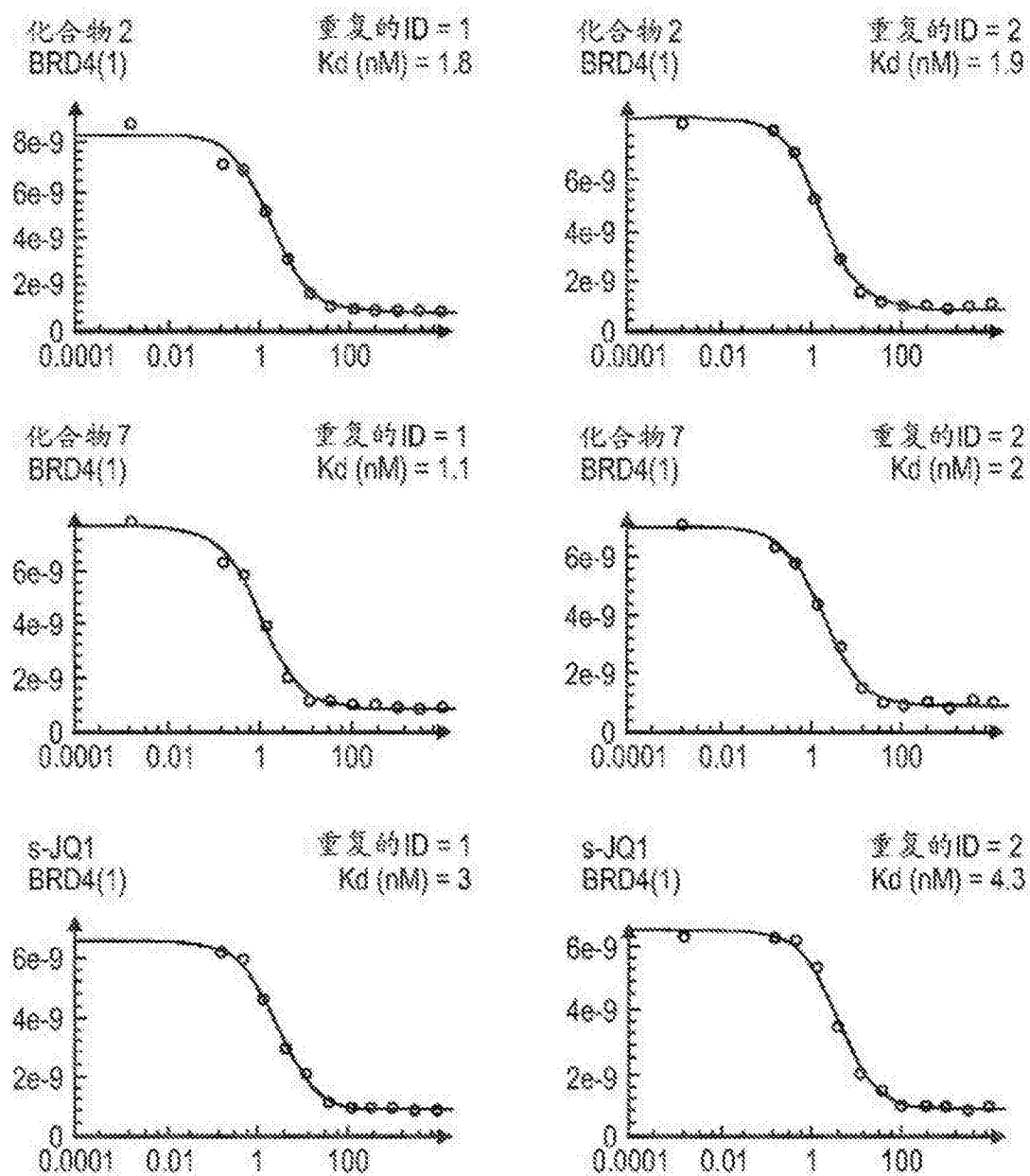


图2

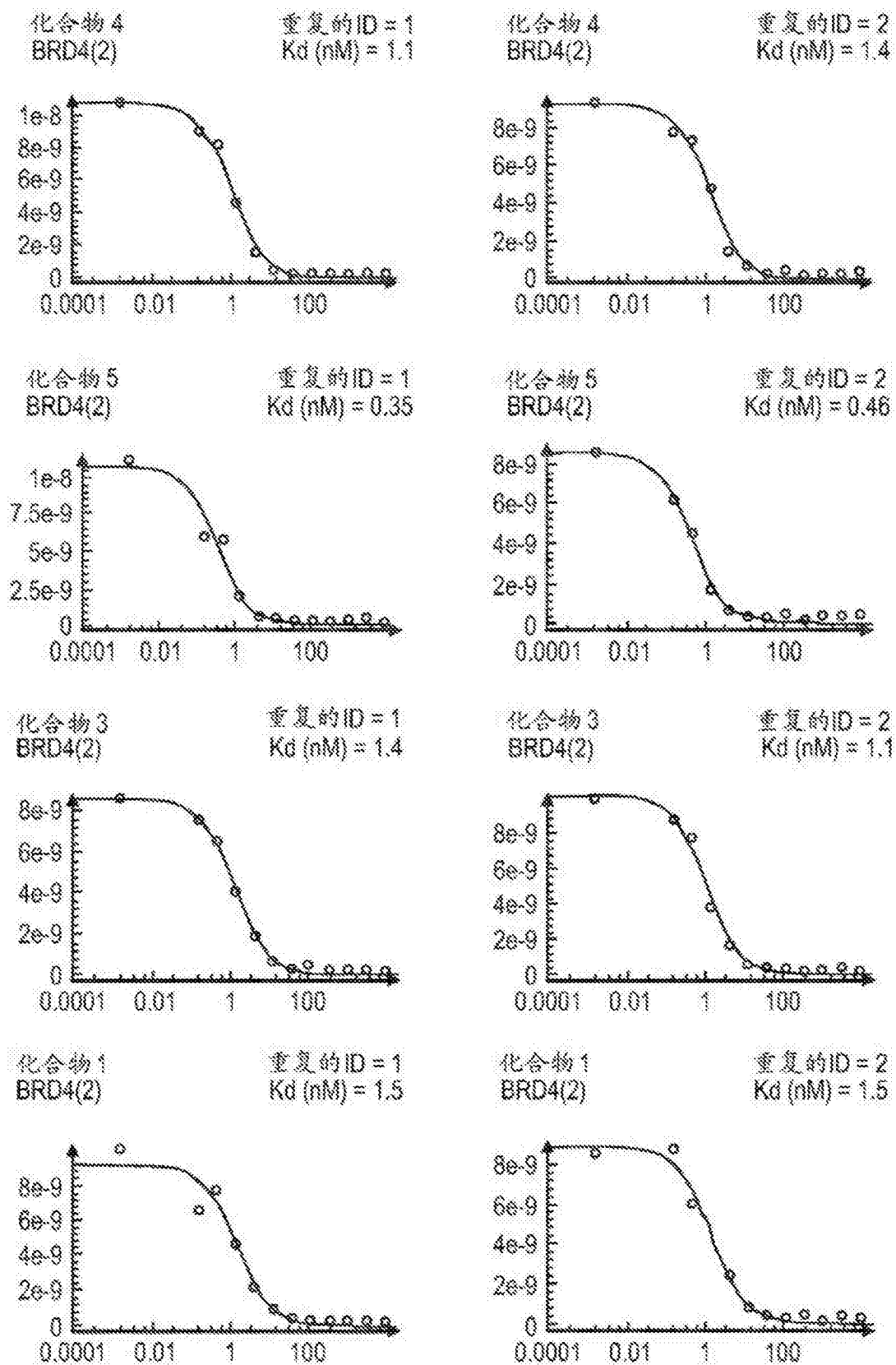


图3

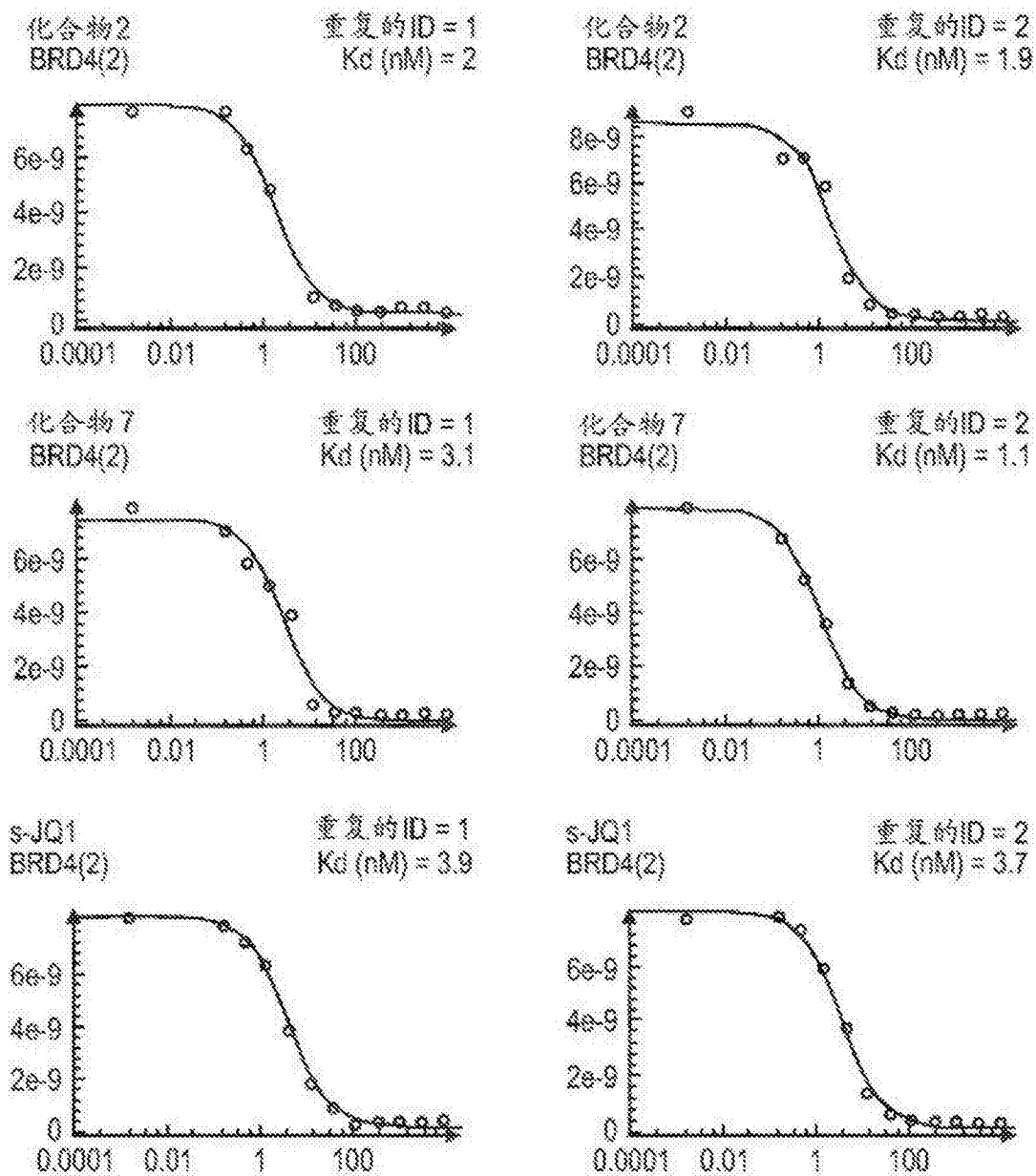


图4

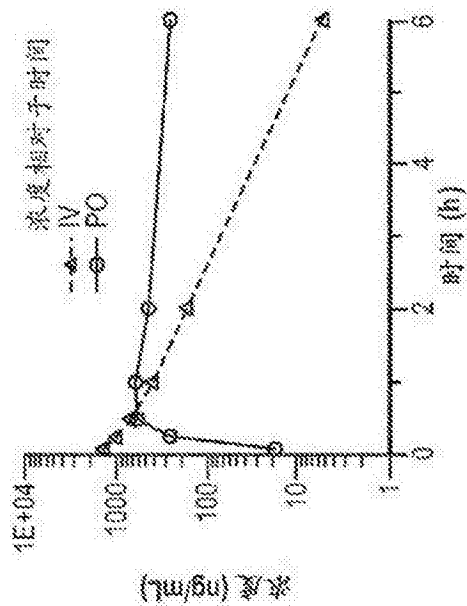


图5

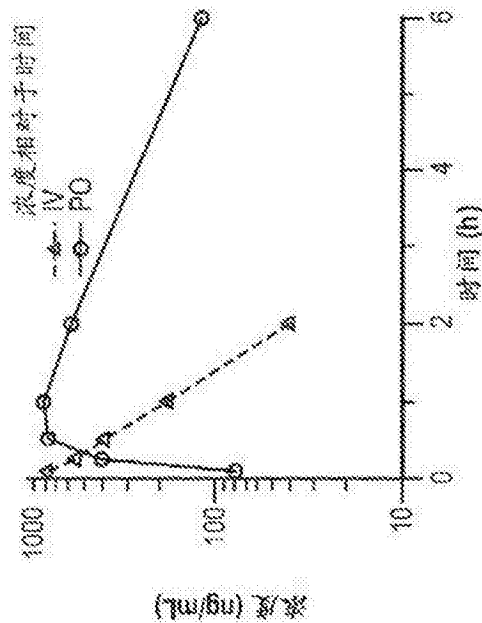


图6

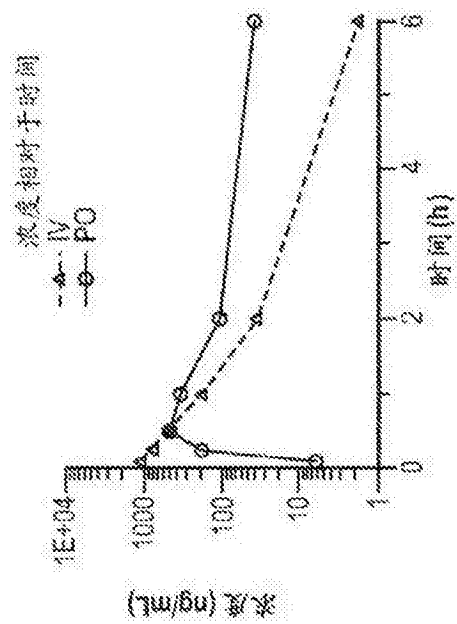


图7

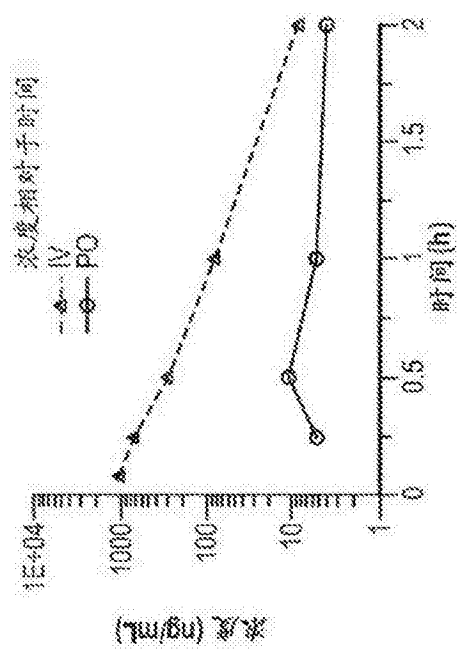


图8

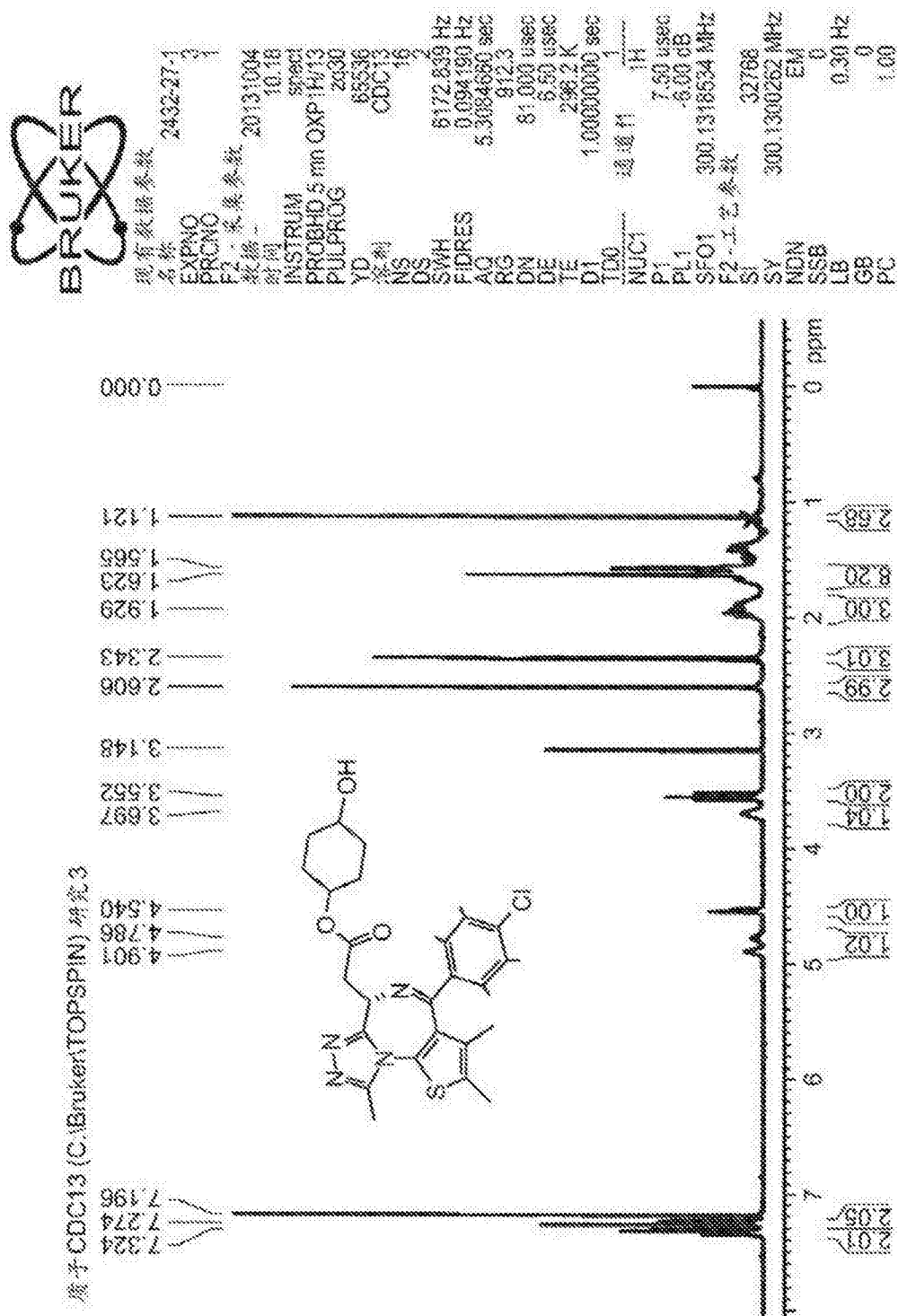


图6

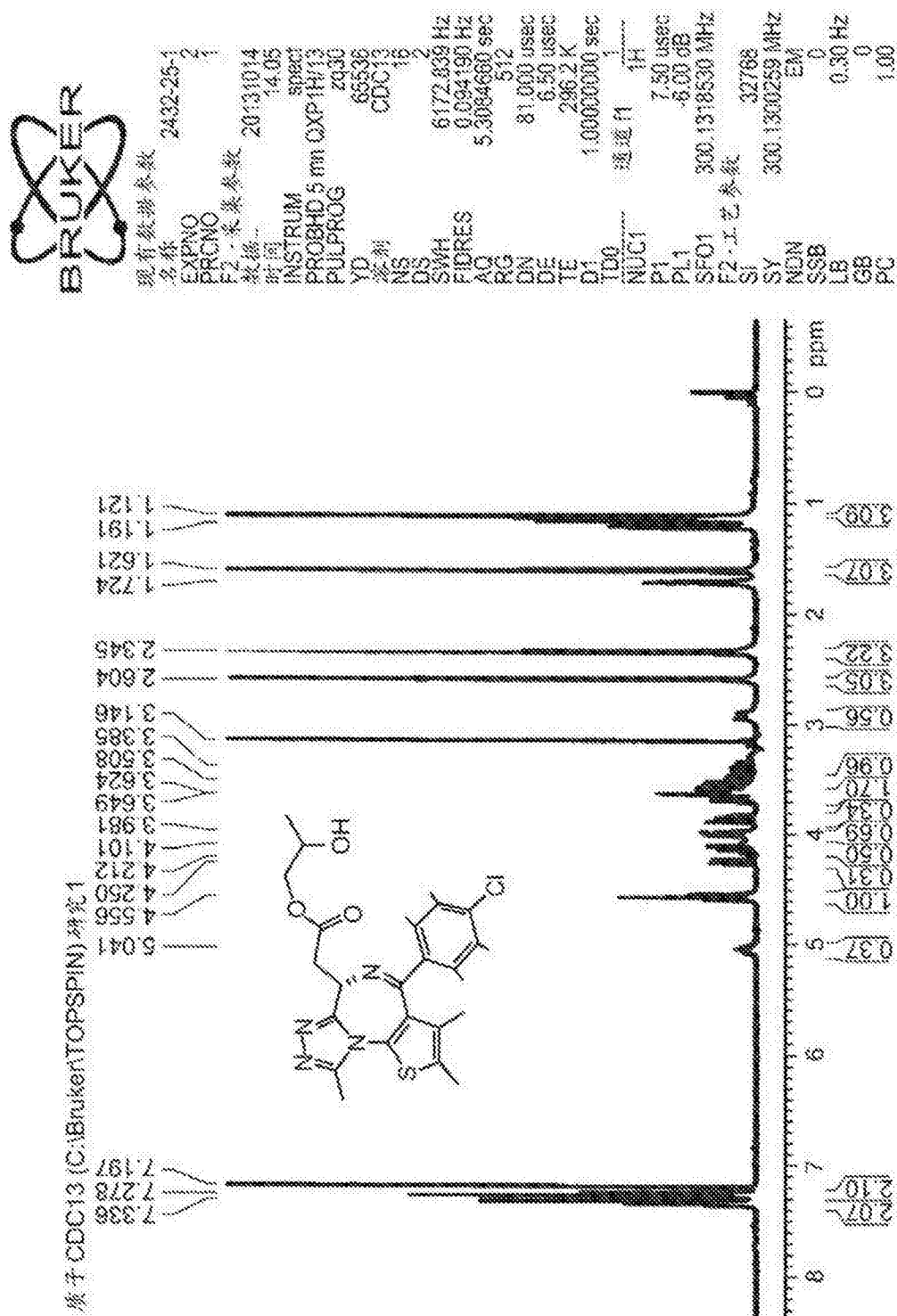


图10

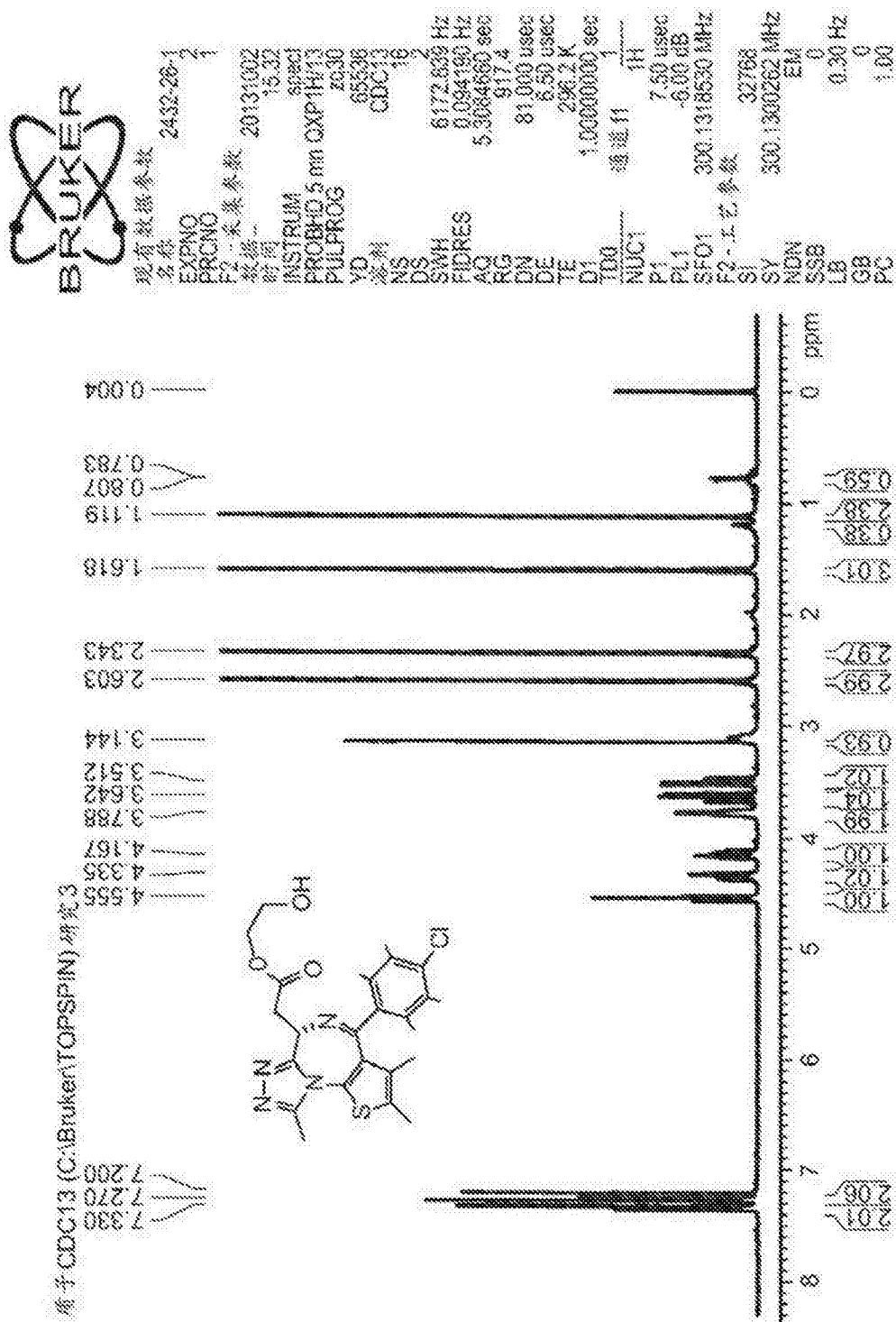


图11

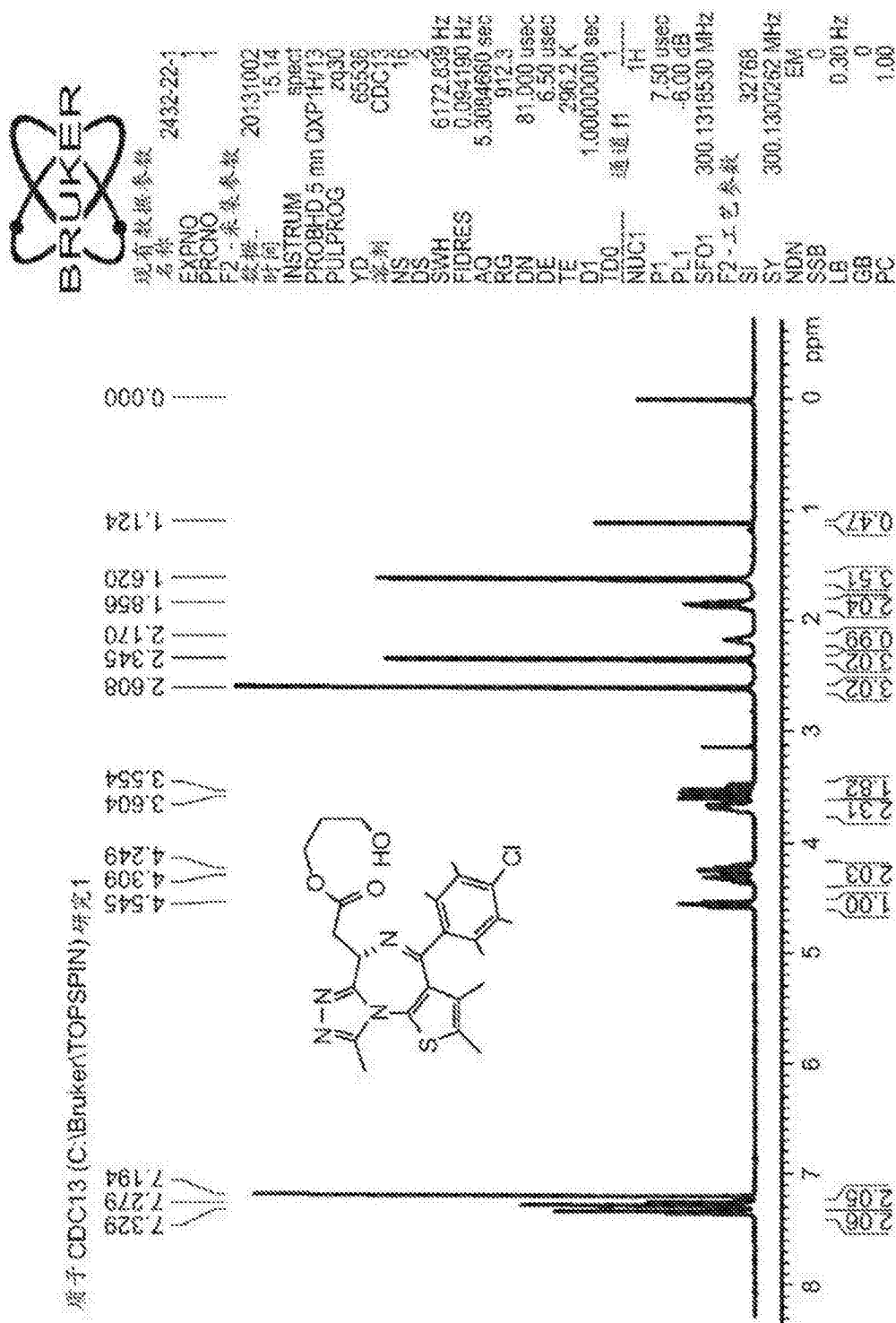


图12

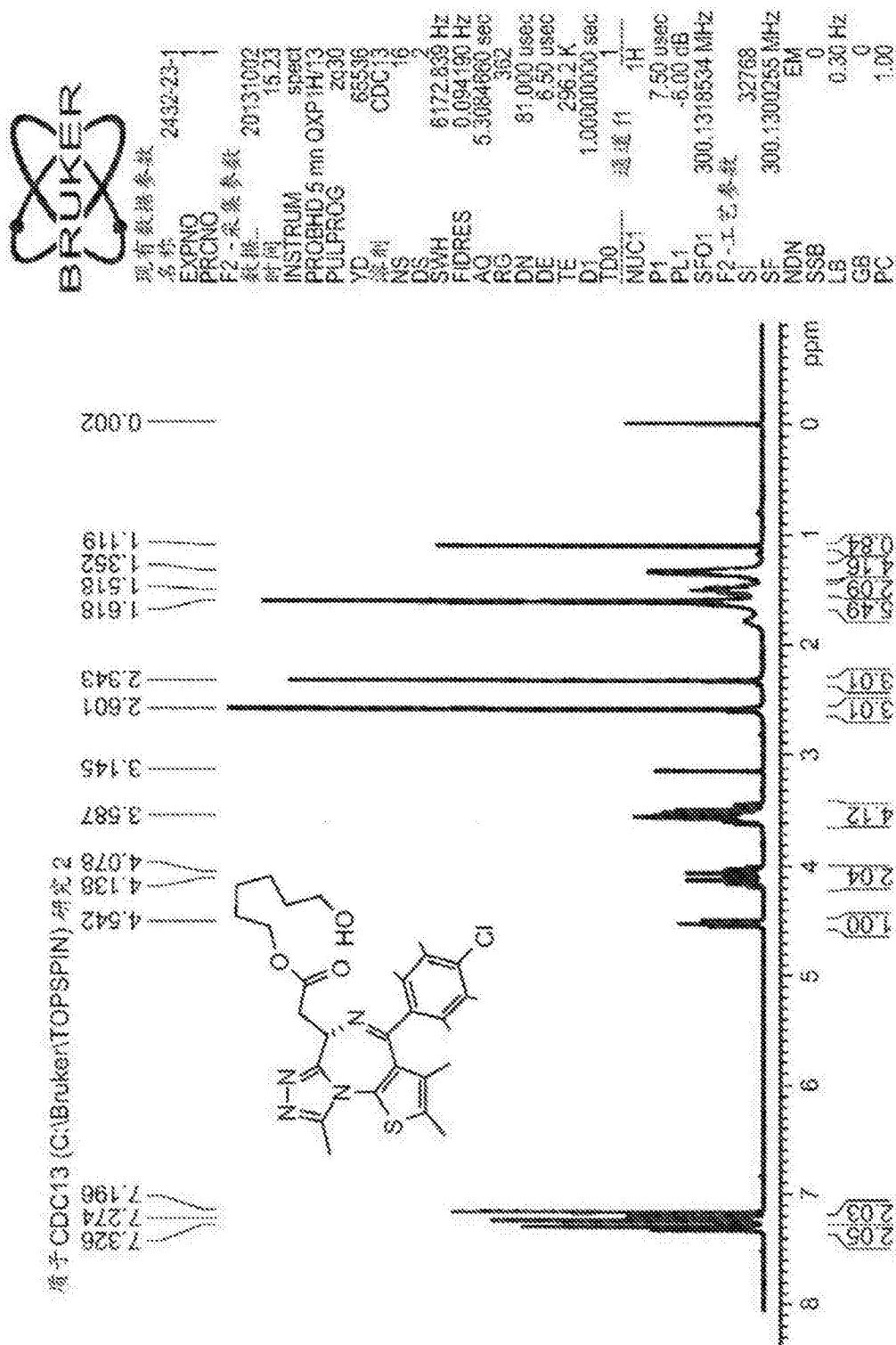


图13

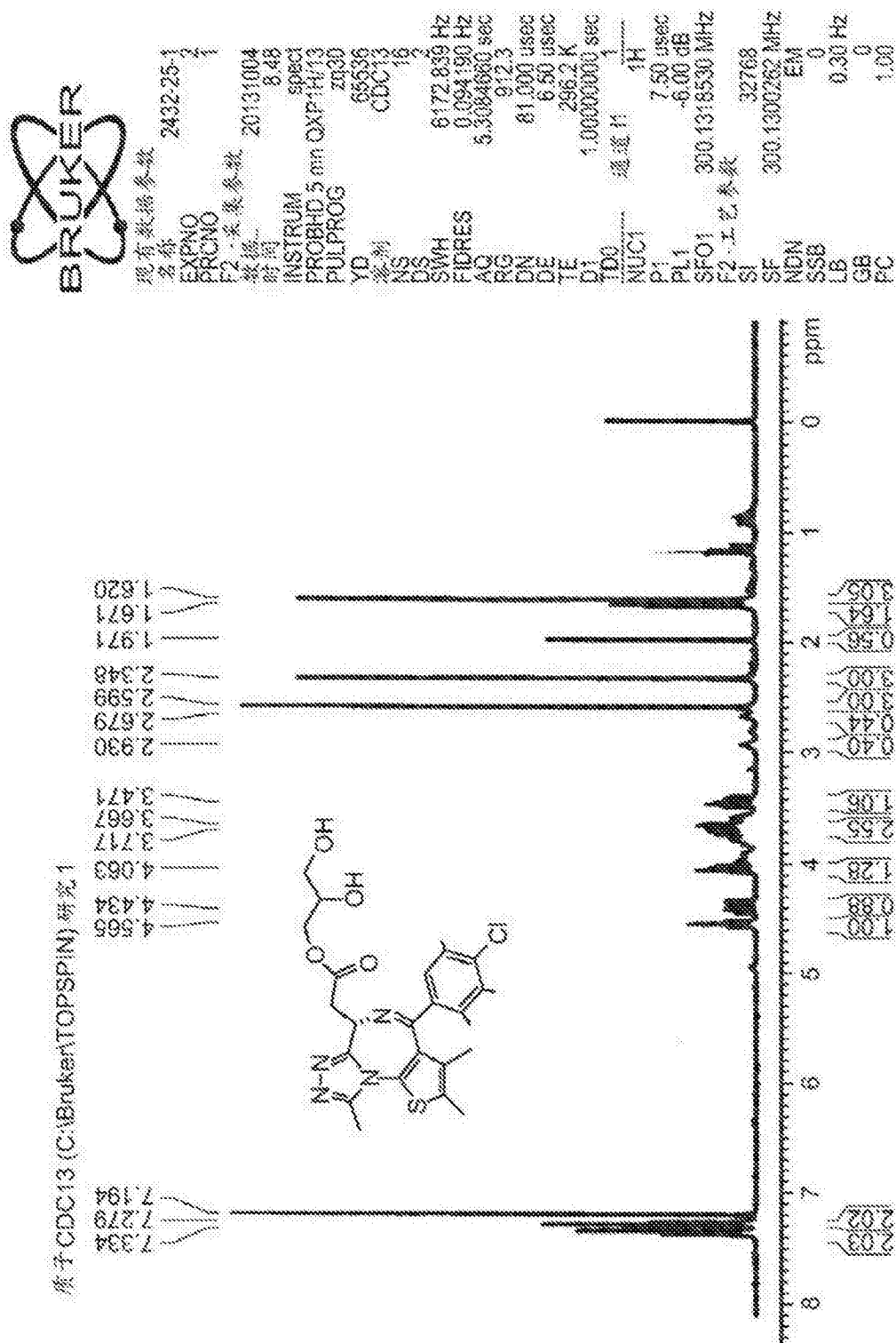


图14

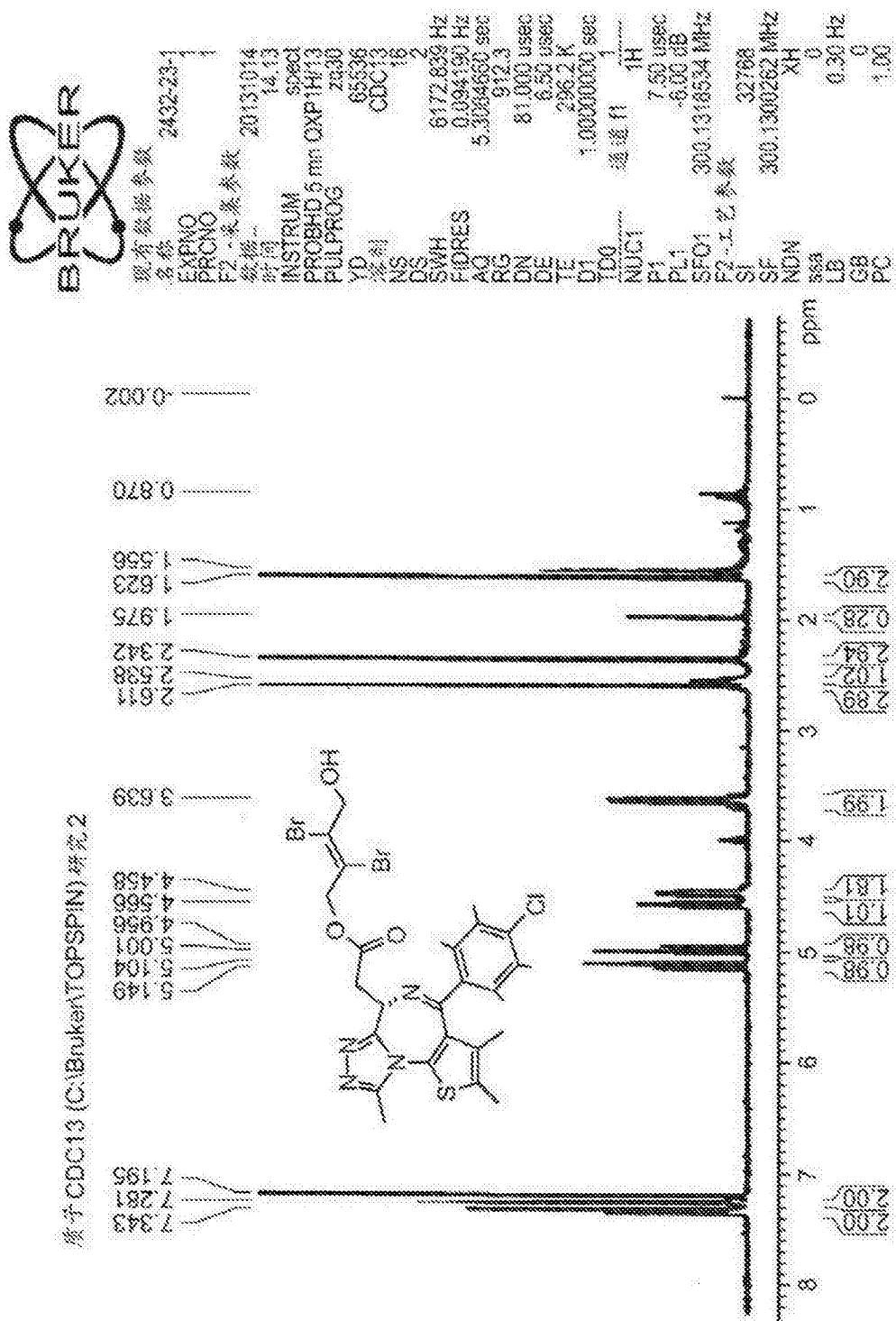


图15