



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0068597
(43) 공개일자 2017년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/14 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7013650
(22) 출원일자(국제) 2015년10월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년05월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/057538
(87) 국제공개번호 WO 2016/069578
국제공개일자 2016년05월06일
(30) 우선권주장
62/068,983 2014년10월27일 미국(US)

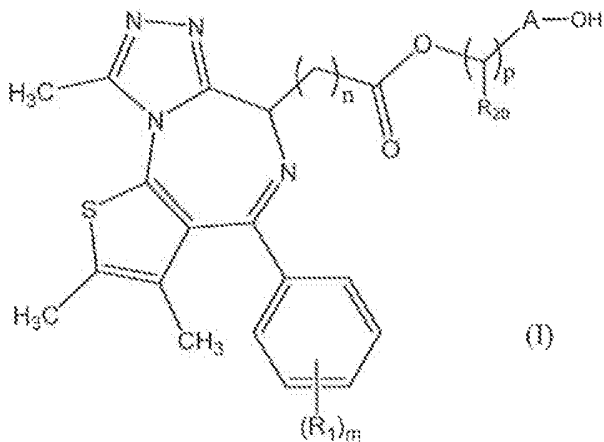
(71) 출원인
텐샤 세리퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이
웨이 1 엠에스#24 (우: 94080)
(72) 발명자
랜다우, 스티븐, 비.
미국 02481 매사추세츠 웰즐리 탱글우드 로드 44
캐제이. 마이클
미국 02474 매사추세츠 알링턴 브랜드 스트리트
28
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 브로모도메인 저해제

(57) 요약

본 발명은 브로모도메인 저해제 화합물, 상기 브로모도메인 저해제 화합물은 포함하는 약제학적 조성물 및 기재된 화합물 및 약제학적 조성물을 사용하여 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. (식 (I))



(52) CPC특허분류

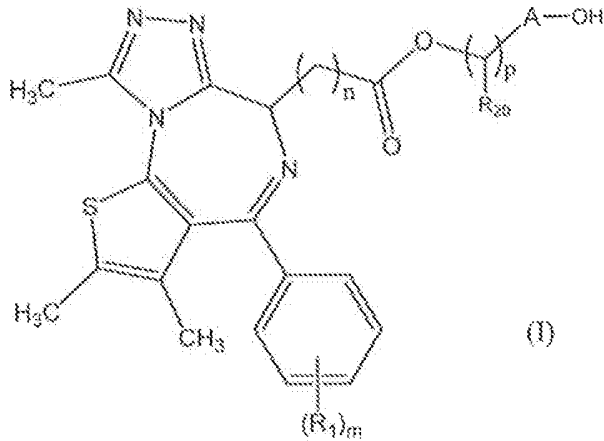
A61K 31/5517 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

구조식 I의 화합물:



또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

A는 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 및 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 모이어티 A는 1 내지 4개의 R₂ 그룹으로 선택적으로 치환되고;

R₂₀은, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C₁-C₃) 알킬, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 또는 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬이고;

R₁은, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C₁-C₄) 알콕시, -C(O)(C₁-C₄)알킬, -C(O)O(C₁-C₄)알킬, -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 및 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬;

R₂는, 각 경우에 대해 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 하이드록시 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂) 사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₂)사이클로알킬, (C₃-C₁₂) 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₂)헤테로사이클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NR₇R₈, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₁₁R₁₂, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이고;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂ 각각은 독립적으로 H 또는 (C₁-C₄)알킬이고; 그리고

각 m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, A는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 또는 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, A는 에틸 또는 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R₂는, 각 경우에 대해 독립적으로, -OH 또는 (C₁-C₆)알킬인, 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는, 각 경우에 대해 독립적으로, -OH 또는 메틸인, 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 -F, -Cl, -Br, 또는 -I인, 화합물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, R_{20} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, H 또는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0인, 화합물.

청구항 9

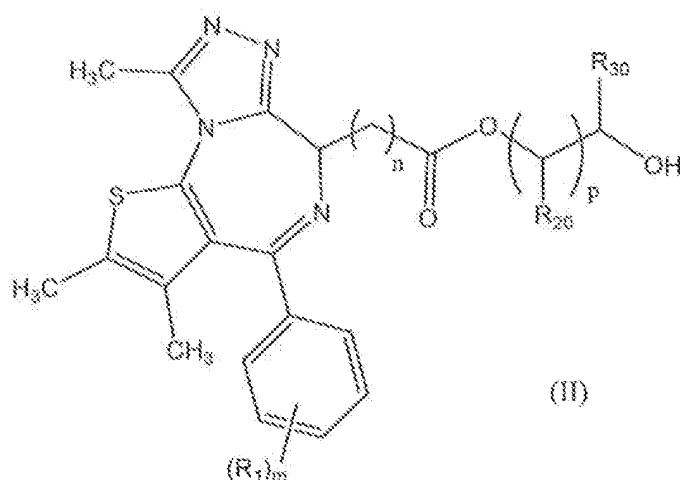
청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인, 화합물.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1인, 화합물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 구조식 II로 나타낸, 화합물:



또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

R_1 은, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(=O)R_6$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬;

R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 각각은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고

R_{20} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고;

R_{30} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고; 그리고

각 m , n 및 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 12

청구항 11에 있어서, R_1 은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물: -F, -Cl, -Br, 및 -I.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, R_{20} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, H 또는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 14

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, R_{30} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, H 또는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 15

청구항 11 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인, 화합물.

청구항 16

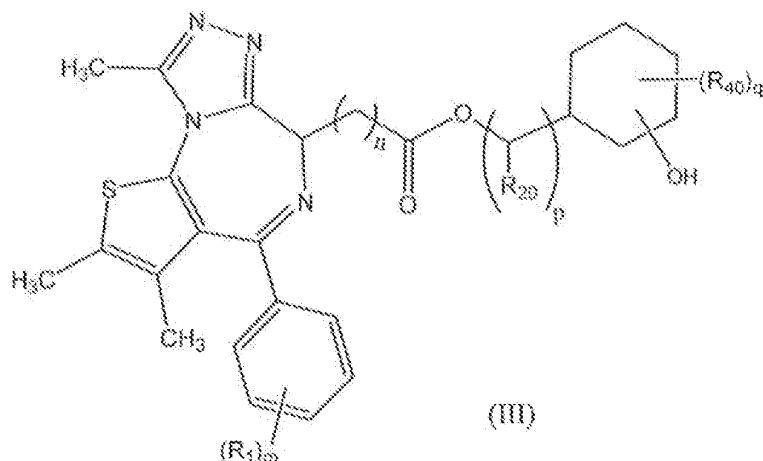
청구항 11 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인, 화합물.

청구항 17

청구항 11 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 구조식 III으로 나타낸, 화합물:



또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

R_1 은, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C_1-C_4) 알콕시, -C(O) (C_1-C_4) 알킬, -C(O)O (C_1-C_4) 알킬, -OC(O) (C_1-C_4) 알킬, -C(O)NR₃R₄, -NR₃C(=O)R₆, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬;

R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 각각은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고

R_{20} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고;

R_{40} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고; 그리고

각 q, m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 19

청구항 18에 있어서, R_1 은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물: -F, -Cl, -Br, 또는 -I.

청구항 20

청구항 18 또는 19에 있어서, R_{20} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, H 또는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 21

청구항 18 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, R_{40} 은, 각 경우에 대해 독립적으로, -OH 또는 (C_1-C_3) 알킬인, 화합물.

청구항 22

청구항 18 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, p는 0인, 화합물.

청구항 23

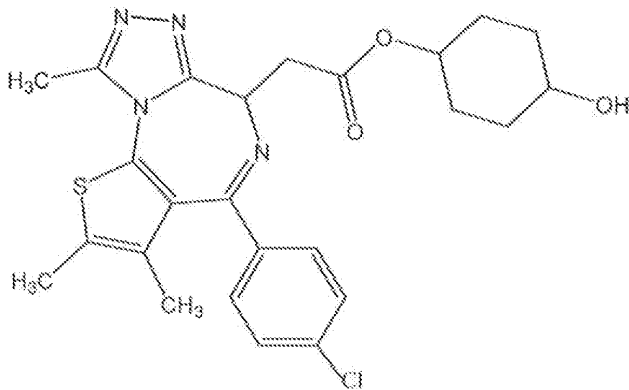
청구항 18 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인, 화합물.

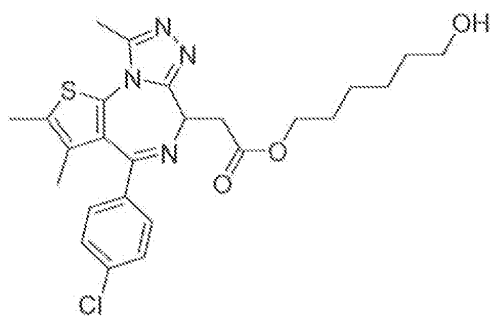
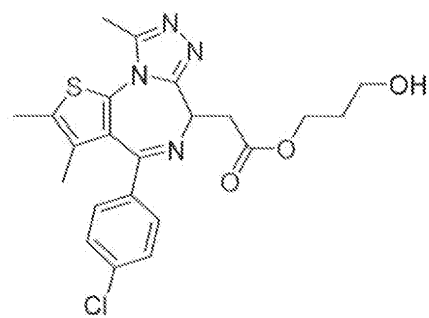
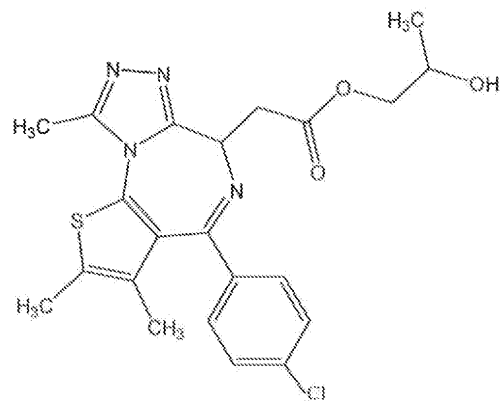
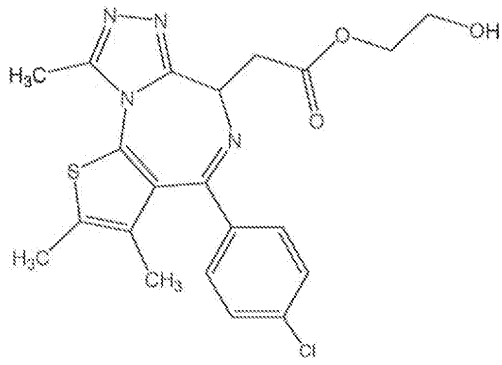
청구항 24

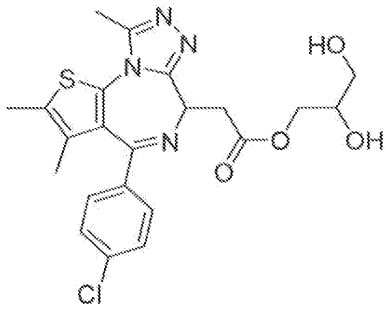
청구항 18 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물.

청구항 25

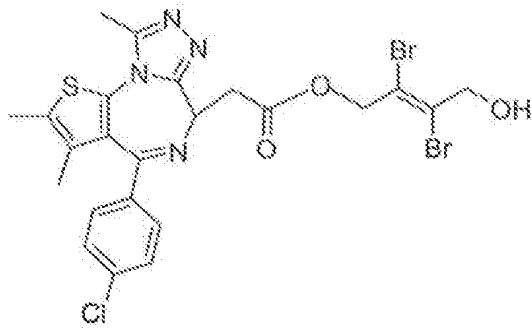
하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물:







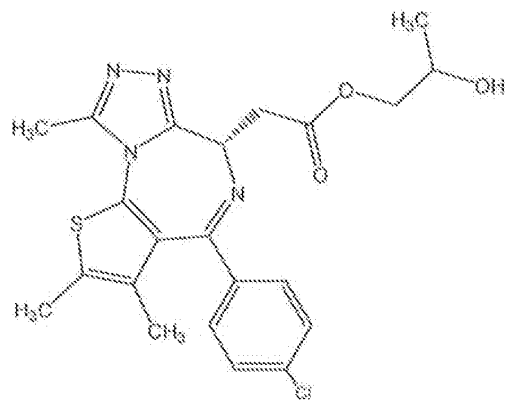
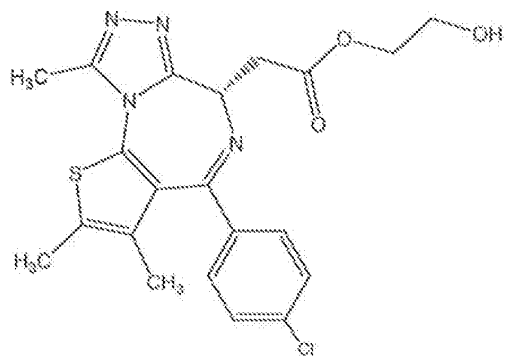
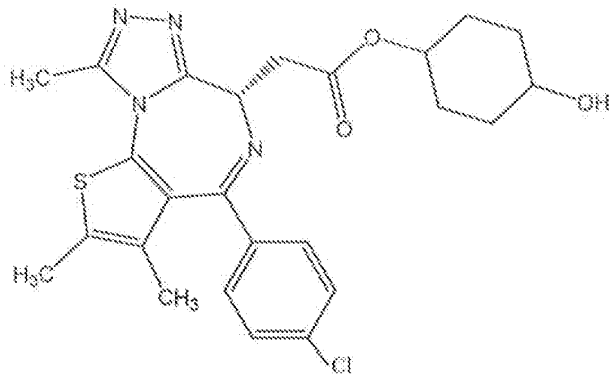
, 또는

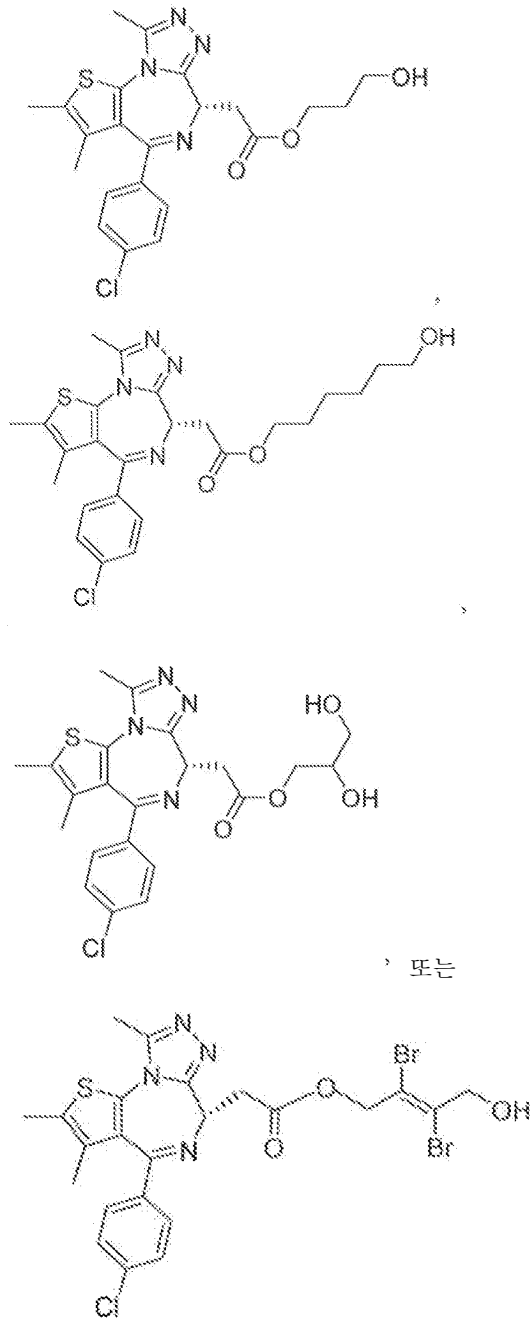


또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물:





또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 치료적 유효량의 청구항 1 내지 26 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28

치료를 필요로 하는 대상체에서 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 청구항 1 내지 26 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애는 하기로부터 선택되는, 방법: 신조직형성, 염증성 질환, 대사성 증후군, 비만, 지방간, 당뇨병, 죽상경화증, 동맥 스텐트 폐색, 심부전, 고인슐린혈증과 관련된 병태, 악액질, 이식편 대 숙주 질환, 브로모도메인, 말라리아 및 트라이파노소마성 질환과

관련된 감염 질환.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 신조직형성은 혈액 신조직형성인, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 혈액 신조직형성은 백혈병, 림프종 또는 골수종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 백혈병, 림프종 또는 골수종은 하기로부터 선택되는, 방법: 급성 골수 백혈병 (AML), 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구 백혈병 (ALL), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 만성적 골수단구 백혈병 (CMML), 버킷 림프종, MLL 유도된 백혈병 만성적 림프구성 백혈병, 호산구 백혈병, 모발 세포 백혈병, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종.

청구항 33

청구항 29에 있어서, 상기 신조직형성은 폐암, 유방암, 결장암, 전립선암, 자궁경부암, 신경교세포종, 신경교모세포종 다형성, 수모세포종, 악성 주변 신경집 종양, 흑색종, NUT 정중선 암종, 편평상피 세포 암종 또는 NUT 재배열과 관련된 임의의 다른 암종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 신조직형성은 NUT 정중선 암종인, 방법.

청구항 35

청구항 29에 있어서, 상기 고인슐린혈증과 관련된 병태는 하기로부터 선택되는, 방법: 인슐린종, 선천성 과인슐린증, 다낭성 난소 증후군 (PCOS), 베크위트-비데만 증후군 및 위 바이패스 수술 후의 환자에서.

청구항 36

대상체에서 남성 생식능력을 감소시키는 방법으로서 상기 대상체에게 유효량의 청구항 1 내지 26 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 하기를 우선권으로 주장한다: U.S. 가출원 제62/068,983호 (2014년 10월 27일 출원). 상기 출원의 전체 교시는 본원에 참조로 편입되어 있다.

배경 기술

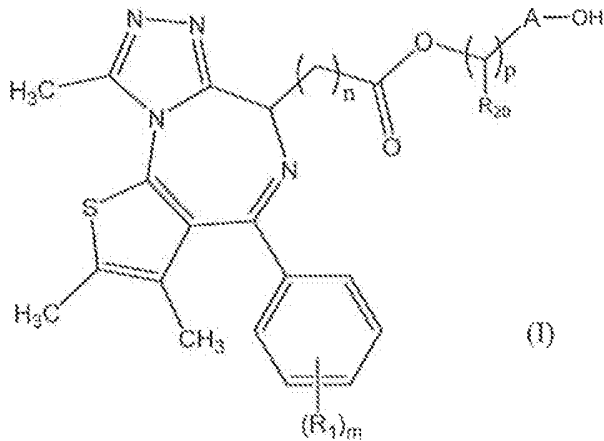
[0003] 히스톤 N-말단 테일은 염색질 안정성을 유지하고, 전사 조절과 관련된 변형을 겪는다. 이러한 변형의 가장 특징적인 것은 아세틸화, 메틸화 및 인산화이다. 각 변형의 경우, 적절한 표지를 내놓거나 이를 제거하는 효소가 존재한다. 이후, 이들 변형은 전사 기구 (transcriptional machinery)에 의해 해석되어야 한다. 아세틸-라이신 인식은 주로 브로모도메인에 의해 매개되며, 이는 보통 전사 인자 복합체의 성분이다. 브로모도메인 및 말단외 (bromodomain and extra-terminal; BET)-계열 (예를 들면, BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT)은 높은 수준의 서열 보존성을 나타내는 2개의 N-말단 브로모도메인, 및 단백질-단백질 상호작용과 연관된 보다 발산성인 (divergent) C-말단 도메인을 포함하는 공통적인 도메인 구조를 공유한다. 히스톤 변형의 비정상적인 조절은 유전자 활성화에 영향을 미칠 수 있고 종양발생에서 역할을 할 수 있다. 라이신 측쇄 아세틸화는 비제한적으로 Hsp90, p53, STAT 전사 인자, 코르탁틴 (cortactin), 베타-카데닌 및 알파-튜불린을 포함하는, 비-히스톤 단백질의 기능에서 중요한 조절 사건이다. 따라서, 라이신 측쇄 인식의 조절은 광범위하게 발달 및 질환에서 중요한 표현형 효과 및 치료 효과를 발휘할 것으로 기대될 것이다. 종양발생에 대한 아세틸-라이신 인식의 중요성에도 불구하고, 아세틸-

라이신 인식의 조절물질은 거의 확인되지 않았다.

[0004] 발명의 요약

[0005] 아래에서 기재된 바와 같이, 본 발명은 조성물 및 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, BET 계열 구성원의 조절에 대해 반응하는 장애는 하기를 포함한다: 신조직형성, 염증성 질환, 고인슐린혈증 (예를 들면, 인슐린종, 선천성 과인슐린증, 다낭성 난소 증후군 (PCOS), 베크위트-비데만 증후군 및 위 바이패스 수술 후의 환자에서), 비만, 지방간 (NASH 또는 달리), 당뇨병, 죽상경화증, 동맥 스텐트 폐색, 심부전, 악액질, 이식편 대 숙주 질환, 브로모도메인과 관련된 감염성 질환, 기생충, 말라리아, 트리파노솜의 치료, 및 남성 생식능력의 감소용. 본 발명의 조성물의 추가 용도는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 장기 이식에서의 사용, 재생 의학 (즉, 세포성 분화를 촉진 또는 억제하여)에 대한 세포 상태의 조절, 및 만능분화능의 촉진. 더 구체적으로, 본 발명은 아세틸-라이신 및/또는 염색질을 갖는 브로모도메인을 포함하는 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다 (예를 들면, 히스톤 N-말단 꼬리 상에 존재하는 아세틸-라이신 변형과의 브로모도메인 상호작용을 교란 시킴).

[0006] 일 측면에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물을 제공한다:



[0007]

[0008] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

[0009] A는 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 및 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 모이어티 A는 1 내지 4개의 R₂ 그룹으로 선택적으로 치환되고;

[0010] R₂₀는, 각 경우에 독립적으로, -H, -OH, (C₁-C₃) 알킬, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 또는 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬이고;

[0011] R₁는, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C₁-C₄) 알콕시, -C(O)(C₁-C₄)알킬, -C(O)O(C₁-C₄)알킬, -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 및 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬;

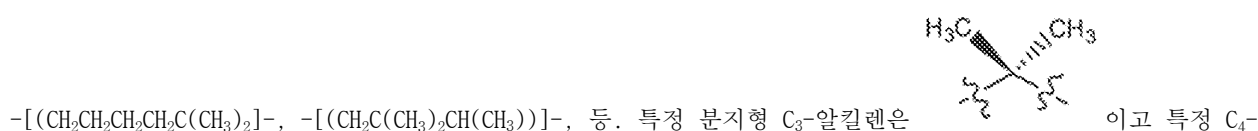
[0012] R₂는, 각 경우에 대해 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 하이드록시 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂) 사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₂)사이클로알킬, (C₃-C₁₂) 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₂)헤테로사이클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NR₇R₈, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₁₁R₁₂, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이고;

[0013] R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂ 각각은 독립적으로 H 또는 (C₁-C₄)알킬이고; 그리고

[0014] 각 m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0015] 도면의 간단한 설명

- [0016] 전술한 내용은 참조 문자가 상이한 도면 전체에서 동일한 부분을 지칭하는 첨구된 도면에서 예시된 바와 같이 본 발명의 예시적인 구현예의 하기의 더 특정한 설명으로부터 명백할 것이다. 도면은 반드시 축적이 필요한 것은 아니고, 대신에 본 발명의 구현예를 설명시 강조된다.
- [0017] 도1은 화합물 1, 3, 4 및 5의 BRD4(1) 결합 활성의 그래프를 나타낸다.
- [0018] 도2은 화합물 2, 화합물 7, 및 (S)-JQ1, 양성 대조군의 BRD4(1) 결합 활성의 그래프를 나타낸다.
- [0019] 도3은 화합물 1, 3, 4 및 5의 BRD4(2) 결합 활성의 그래프를 나타낸다.
- [0020] 도4은 화합물 2, 화합물 7, 및 (S)-JQ1, 양성 대조군의 BRD4(2) 결합 활성의 그래프를 나타낸다
- [0021] 도5는 화합물 1의 혈장 농도 대 수컷 스프래그-다우리 랫트에 대한 화합물 1의 IV 및 경구 투여 둘 모두의 시간을 나타내는 그래프이다.
- [0022] 도6는 화합물 2의 혈장 농도 대 수컷 스프래그-다우리 랫트에 대한 화합물 2의 IV 및 경구 투여 둘 모두의 시간을 나타내는 그래프이다.
- [0023] 도7는 화합물 4의 혈장 농도 대 수컷 스프래그-다우리 랫트에 대한 화합물 4의 IV 및 경구 투여 둘 모두의 시간을 나타내는 그래프이다.
- [0024] 도8는 화합물 5의 혈장 농도 대 수컷 스프래그-다우리 랫트에 대한 화합물 5의 IV 및 경구 투여 둘 모두의 시간을 나타내는 그래프이다.
- [0025] 도9은 CDCl_3 로 화합물 1의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0026] 도10은 CDCl_3 로 화합물 2의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0027] 도11은 CDCl_3 로 화합물 3의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0028] 도12은 CDCl_3 로 화합물 4의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0029] 도13은 CDCl_3 로 화합물 5의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0030] 도14은 CDCl_3 로 화합물 6의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0031] 도15은 CDCl_3 로 화합물 7의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0032] 상세한 발명의 설명
- [0033] 정의
- [0034] "알킬"은 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 선택적으로 치환된 포화된 지방족 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 따라서, "(C_1 - C_6) 알킬"은 선형 또는 분지형 배열에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. "(C_1 - C_6)알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필 (또는 *i*-프로필), 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다. 용어들 "알킬", "알콕시", "하이드록시알킬", "할로알킬", "아르알킬", "알콕시알킬", "알킬아민", "디알킬아민", "알킬아미노", "디알킬아미노", "알콕시카보닐" 등은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 포화된 사슬을 포함한다.
- [0035] "알킬렌"은 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 선택적으로 치환된 포화된 지방족 분지쇄 또는 직쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 따라서, "(C_1 - C_6)알킬렌"은 선형 배열에서 2가 포화된 지방족 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미하고, 그 예는, $-(\text{CH}_2)_n-$ 이고, 여기서 n 은 정수 1 내지 6이고, "(C_1 - C_6)알킬렌"은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함한다. 대안적으로, "(C_1 - C_6)알킬렌"은 분지형 배열에서 2가 포화된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미하고, 그 예는 하기이다: $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3))-$,





- [0036] 구조 식 (I-III) 중 각 알킬 또는 알킬렌은 1종 이상의 치환체 로 선택적으로 및 독립적으로 치환될 수 있다.
- [0037] "알케닐"은 적어도 1종의 이중 결합을 함유하고 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알케닐은 단일 또는 다중불포화될 수 있고, E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 예를 들면, "(C₂-C₆)알케닐"은 선형 또는 분지형 배열에서 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.
- [0038] "알키닐"은 적어도 1종의 삼중 이중 결합을 함유하고 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, "(C₂-C₆)알키닐"은 선형 또는 분지형 배열에서 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.
- [0039] "브로모도메인"이란, 아세틸화된 라이신 잔기를 인식하는 폴리펩타이드의 부분을 의미한다. 일 구현예에서, BET 계열 구성원 폴리펩타이드의 브로모도메인은 대략 110개의 아미노산을 포함하고 염색질과 상호작용하는 다양한 루프 영역에 의해 연결된 4개의 알파 나선의 좌선 다발을 포함하는 보존된 폴드를 공유한다.
- [0040] "BET 계열 폴리펩타이드"란, 전사 조절 활성 또는 아세틸화된 라이신 결합 활성을 갖는 2개의 브로모도메인 및 말단외 (ET) 도메인 또는 그것의 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 예시적인 BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT를 포함한다.
- [0041] "사이클로알킬"은 포화된 지방족 사이클릭 탄화수소 고리를 의미한다. "사이클로알킬"은 3- 내지 12- 원 포화된 지방족 사이클릭 탄화수소 고리를 포함한다. 따라서, "(C₃-C₇)사이클로알킬"은 3- 내지 7-원 포화된 지방족 사이클릭 탄화수소 고리의 탄화수소 라디칼을 의미한다. (C₃-C₇)사이클로알킬은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸.
- [0042] 사이클로알킬 모이어티는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭, 스피로 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭일 수 있다. 예를 들면, 모노사이클릭 (C₃-C₈)사이클로알킬은 모노사이클릭 고리에서 배열된 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 모노사이클릭 (C₃-C₈)사이클로알킬은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥탄.
- [0043] 모노사이클릭 고리계는 단일 고리 구조를 갖는다. 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 포화 또는 불포화된 지방족 사이클릭 탄화수소 고리 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 또는 사이클로알키닐) 또는 방향족 탄화수소 고리 (예를 들면, 아릴)을 포함한다. 모노사이클릭 고리계는 고리 구조에서 1 내지 5개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 여기서 각 헤테로원자는 O, N 및 S (e.g., 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로사이클로알키닐 또는 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로원자가 N일 때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬렌-헤테로사이클로알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-헤테로아릴 로 선택적으로 치환될 수 있고, 이들 각각은 1종 이상의 할로젠, =O, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬, 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로원자가 S일 때, 선택적으로 모노- 또는 디-산소화된 (즉, -S(O)- 또는 -S(O)₂-)일 수 있다. 모노사이클릭 고리계의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥탄, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 아제판 헥사하이드로피리미딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 이속사졸리딘, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,3-디티안, 1,4-디티안, 모폴린, 티오모폴린, 티오모폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 및 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로티오펜 1-옥사이드, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 티오모폴린 1-옥사이드, 티오모폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 및 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, 피롤리딘-2-온, 피페리딘-2-온, 피페라진-2-온, 및 모폴린-2-온.
- [0044] 바이사이클릭 고리계는 공통으로 적어도 1종의 고리 원자를 갖는 2개의 고리를 갖는다. 바이사이클릭 고리계는 융합된, 브릿징된 및 스피로 고리계를 포함한다. 2개의 고리 둘 모두는 지방족 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 또는 헤테로사이클로알킬)일 수 있고, 둘 모두는 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테

로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 바이사이클릭 고리계는 고리 구조에서 1 내지 5개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 여기서 각 헤테로원자는 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로원자가 N일 때, H, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬렌-헤테로사이클로알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-헤테로아릴로 치환될 수 있고, 이들 각각은 1종 이상의 할로젠, =O, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬, 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로원자가 S일 때, 선택적으로 모노- 또는 디-산소화된 (즉-S(O)- 또는 -S(O)₂)일 수 있다.

[0045]

융합된 바이사이클릭 고리계는 2개의 인접한 고리 원자를 공통으로 갖는 2개의 고리를 갖는다. 2개의 고리 둘 모두는 지방족 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 또는 헤테로사이클로알킬)일 수 있고, 둘 모두는 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들면, 제1 고리는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 제2 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 예를 들면, 제2 고리는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실일 수 있다. 대안적으로, 제2 고리는 아릴 고리 (예를 들면, 페닐)일 수 있다. 융합된 바이사이클릭 고리계의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디하이드로-1H-인덴, 옥타하이드로-1H-인덴, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 인돌린, 이소인돌린, 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸, 2,3-디하이드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로벤조[d]옥사졸, 옥타하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 옥타하이드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 및 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 및 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀.

[0046]

스피로 바이사이클릭 고리계는 단 하나의 고리 원자를 공통으로 갖는 2개의 고리를 갖는다. 2개의 고리 둘 모두는 지방족 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 또는 헤테로사이클로알킬)일 수 있고, 둘 모두는 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들면, 제1 고리는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있고 제2 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 나선형 바이사이클릭 고리계의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 스피로[2.2]펜탄, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄, 스피로[2.4]헵탄, 스피로[3.4]옥탄, 스피로[2.5]옥탄, 아자스피로[4.4]노난, 7-아자스피로[4.4]노난, 아자스피로[4.5]데칸, 8-아자스피로[4.5]데칸, 아자스피로[5.5]운데칸, 3-아자스피로[5.5]운데칸, 및 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸.

[0047]

브릿징된 바이사이클릭 고리계는 3개 이상의 인접한 고리 원자를 공통으로 갖는 2개의 고리를 갖는다. 2개의 고리 둘 모두는 지방족 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 또는 헤테로사이클로알킬)일 수 있고, 둘 모두는 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들면, 제1 고리는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있고 다른 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄, 사이클로알킨, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다. 브릿징된 바이사이클릭 고리계의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 바이사이클로[1.1.0]부탄, 바이사이클로[1.2.0]펜탄, 바이사이클로[2.2.0]헥산, 바이사이클로[3.2.0]헵탄, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.1]노난, 바이사이클로[3.3.2]데칸 바이사이클로[3.3.3]운데칸, 아자바이사이클로[3.3.1]노난, 3-아자바이사이클로[3.3.1]노난, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 및 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 및 2-옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄.

[0048]

폴리사이클릭 고리계는 2 초과 개의 고리 (예를 들면, 3개의 고리는 트리사이클릭 고리계를 초래함)를 가지며 인접한 고리는 적어도 1종의 고리 원자를 공통으로 갖는다. 폴리사이클릭 고리계는 융합된, 브릿징된 및 스피로 고리계를 포함한다. 융합된 폴리사이클릭 고리계는 2개의 인접한 고리 원자를 공통으로 갖는 적어도 2개의 고리를 갖는다. 스피로 폴리사이클릭 고리계는 단 하나의 고리 원자를 공통으로 갖는 적어도 2개의 고리를 갖는다. 브릿징된 폴리사이클릭 고리계는 3개 이상의 인접한 고리 원자를 공통으로 갖는 적어도 2개의 고리를 갖는다. 폴리사이클릭 고리계의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노난 (노르아다만탄), 트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 (아다만탄) 및 2,3-디하이드로-1H-페날렌.

[0049]

"알콕시"는 그룹 -O-R을 지칭하고, 여기서 R은"알킬", "사이클로알킬", "알케닐", 또는"알키닐"이다. "(C₁-C₆)알콕시"은 메톡시, 에톡시, 에텐옥시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 등을 포함한다.

- [0050] "하이드록시알킬" 및 "알콕시알킬"은 하이드록실 및 알콕시, 각각으로 치환된 알킬 그룹이다.
- [0051] "아미노"은 $-NH_2$ 을 의미하고; "알킬아민" 및 "디알킬아민"은 $-NHR$ 및 $-NR_2$, 각각을 의미하고, 여기서 R은 알킬 그룹이다. "사이클로알킬아민" 및 "디사이클로알킬아민"은 $-NHR$ 및 $-NR_2$, 각각을 의미하고, 여기서 R은 사이클로알킬 그룹이다. "사이클로알킬알킬아민"은 $-NHR$ 을 의미하고, 여기서 R은 사이클로알킬알킬 그룹이다. "[사이클로알킬알킬][알킬]아민"은 $-N(R)_2$ 를 의미하고, 여기서 1개의 R은 사이클로알킬알킬이고 다른 R은 알킬이다.
- [0053] "헤테로"는 N, S, 및 O로부터 선택된 적어도 1종의 헤테로원자에 의한 고리계 중 적어도 1개의 탄소 원자 구성원의 대체를 지칭한다. "헤테로"는 또한, 비환식 시스템 중 적어도 1개의 탄소 원자 구성원의 대체를 지칭한다. 헤테로 고리계 또는 헤테로 비환식 시스템은 헤테로원자에 대해 대체된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 탄소 원자 구성원을 가질 수 있다.
- [0054] "헤테로사이클로알킬"은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클릭 4- 내지 12-원 포화된 지방족 고리를 의미한다. 하나의 헤테로원자가 S일 때, 선택적으로 모노- 또는 디-산소화된 (즉 $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$)일 수 있다. 1 개의 헤테로원자가 N일 때, 하기로 선택적으로 치환될 수 있다: 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬렌-헤테로사이클로알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-헤테로아릴, 이들 각각은 로 선택적으로 치환될 수 있다 1종 이상의 할로젠, =O, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬, 등
- [0055] 헤테로사이클로알킬 모이어티는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭, 스피로 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭일 수 있다. 예를 들면, 모노사이클릭 (C_3-C_8) 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭 고리에서 배열된 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8 원 포화된 지방족 고리를 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 아제판, 헥사하이드로피리미딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모폴린, 티오모폴린, 티오모폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 이소티아졸리딘, 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드.
- [0056] 본 명세서에서 사용된 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.
- [0057] 할로알킬 및 할로사이클로알킬은 모노, 폴리, 및 퍼할로-치환된 알킬 또는 사이클로알킬 그룹을 포함하고, 여기서 각 할로젠은 불소, 염소, 및 브롬 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0058] "할로알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미하고, 여기서 알킬 사슬은 1종 이상의 할로젠으로 치환된다.
- [0059] "할로젠" 및 "할로"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고 각각은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.
- [0060] "플루오로"는 -F를 의미한다.
- [0061] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 플루오로-치환된-(C_1-C_4)알킬은 1종 이상의 -F 그룹으로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 의미한다. 플루오로-치환된-(C_1-C_4)알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2F$ 및 $-CH_2CH_2CF_3$.
- [0062] "자연 발생 아미노산 측쇄 모이어티"는 천연 아미노산에서 존재하는 임의의 아미노산 측쇄 모이어티를 지칭한다.
- [0063] "브로모도메인"이란, 아세틸화된 라이신 잔기를 인식하는 폴리펩타이드의 부분을 의미한다. 일 구현예에서, BET 계열 구성원 폴리펩타이드의 브로모도메인은 대략 110개의 아미노산을 포함하고 염색질과 상호작용하는 다양한 루프 영역에 의해 연결된 4개의 알파 나선의 좌선 다발을 포함하는 보존된 폴드를 공유한다.
- [0064] "BET 계열 폴리펩타이드"란, 전사 조절 활성 또는 아세틸화된 라이신 결합 활성을 갖는 2개의 브로모도메인 및 말단외 (ET) 도메인 또는 그것의 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 예시적인 BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT를 포함한다.

- [0065] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 또한, 본 명세서에서 개시된 화합물, 또는 염기성 작용 그룹, 예컨대 아미노 작용기 그룹, 및 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산을 갖는 본 명세서에서 기술된 임의의 다른 화합물 (예를 들면, 식 I-III의 화합물)로부터 제조된 염을 지칭한다. 예를 들면, 아민 또는 다른 염기성 그룹을 함유하는 본 발명의 화합물의 산성 염은 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시켜서 수득될 수 있고, 이로써 약제학적으로 허용가능한 음이온성 염 형태가 생성된다. 음이온성 염의 예는 하기를 포함한다: 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글라이셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토네이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 및 트리에티오다이드 염.
- [0066] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 또한, 본 명세서에서 개시된 화합물 (예를 들면, 식 I-III의 화합물) 또는, 산성 작용기, 예컨대 카복실산 작용기, 및 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기를 갖는 본 명세서에서 기술된 임의의 다른 화합물로부터 제조된 염이다.
- [0067] 카복실산 또는 다른 산성 작용기를 함유하는 본 발명의 방법에서 사용될 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시켜서 제조될 수 있다. 그와 같은 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 양이온을 부여하는 염으로 만들어질 수 있고 하기를 포함한다: 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리토 금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리적으로 허용가능한 유기 염기로부터 만들어진 염 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디사이클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-하이드록시에틸아민, 비스-(2-하이드록시에틸)아민, 트리-(2-하이드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 테하이드로아비에틸아민, N,N'-비스테하이드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산 예컨대 라이신 및 아르기닌.
- [0068] 본 발명은 또한, 본 명세서에서 개시된 화합물의 다양한 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 본 발명의 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 그것의 공간적 배열만 차이가 있는 화합물이다. 거울상이성질체가 거울상이 포갤 수 없는 입체이성질체의 쌍인 것은, 가장 통상적으로 키랄 중심으로 작용하는 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 겹쳐놓을 수 없는 한 쌍의 분자 중 1개를 의미한다. 부분입체이성질체는 가장 통상적으로 거울상으로서 관련되지 않는 입체이성질체인 것은, 2개 이상의 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "R" 및 "S"는 1종 이상의 키랄 탄소 원자 주위의 치환체의 입체배치를 나타낸다. 키랄 중심이 R 또는 S로서 정의되지 않을 때, 둘 모두의 입체배치의 순수한 거울상이성질체 또는 혼합물이 존재한다.
- [0069] "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰 양의 2개의 거울상이성질체의 화합물을 의미하고, 여기서 그와 같은 화합물은 광학적 활성을 나타내지 않는다 (즉, 편광면을 회전하지 않는다).
- [0070] 본 발명의 화합물은 이성질체-특정 합성에 의해 개별의 이성질체로 제조될 수 있거나 이성질체 혼합물로부터 분할될 수 있다. 종래의 분해 기술은 광학 활성 산을 사용하여 이성질체 쌍의 각 이성질체의 유리 염기의 염을 형성하고 (그 다음 유리 염기의 분별 결정 및 재생), 광학 활성 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각 이성질체의 산 형태의 염을 형성하고 (그 다음 유리 산의 분별 결정 및 재생), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 에스테르 또는 아마이드를 형성하고 (그 다음 키랄 보조물의 크로마토그래피 분리 및 제거), 또는 다양한 잘 알려진 크로마토그래피 방법을 사용하여 개시 물질 또는 최종 생성물의 이성질체 혼합물을 분해하는 것을 포함한다.
- [0071] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명 또는 묘사될 때, 명명된 또는 묘사된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9중량 % 순수하다. 단일 거울상이성질체가 구조에 의해 명명 또는 묘사될 때, 묘사된 또는 명명된 거울상이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9중량 % 광학적으로 순수하다. 광학 순도의 중량 퍼센트는 존재하는 거울상이성질체의 결합 중량 및 그것의 광학 이성질체의 중량으로 나눈 존재하는 거울상이성질체의 비이다.
- [0072] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 스위치에 의해 일부 경우에서 동반되는 반응에서 이동하는 호변이성질체화에 의해 쉽게 상호변환되는 유기 분자의 이성질체를 지칭

한다.

- [0073] 변수에 대한 값 및 대안적인 값
- [0074] 본 발명은 식 (I-III)로 나타낸 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 식 (I-III) 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에서 변수에 대한 값 및 대안적인 값은 본 명세서에서 기재된 각 구현예에 대해 하기 단락에서 제공된다. 본 발명은 하기의 조합을 포함하는 것으로 이해된다: 본 명세서에서 정의된 치환체 변수 (즉, R_1 , R_2 , R_{20} , 등).
- [0075] A는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 모이어티 A는 1 내지 4개의 R_2 그룹으로 선택적으로 치환된다.
- [0076] 대안적으로, A는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 모이어티 A는 1 내지 4개의 R_2 그룹으로 선택적으로 치환된다. 또 다른 대안에서, A는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 또한, A는 에틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0077] R_1 는 -OH, 할로젠, -CN, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(=O)R_6$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0078] 대안적으로, R_1 는 -OH, 할로젠, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 또한, R_1 는 -OH, 할로젠, (C_1-C_4) 알콕시, 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 대안적으로, R_1 는 할로젠 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 대안에서, R_1 는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: -F, -Cl, -Br, 또는 -I.
- [0079] R_2 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, (C_3-C_{12}) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{12}) 헤테로사이클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_7R_8$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이다.
- [0080] 대안적으로, R_2 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이다. 또한, R_2 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이다.
- [0081] R_3 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_3 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.
- [0082] R_4 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_4 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.
- [0083] R_5 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_5 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.
- [0084] R_6 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_6 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.
- [0085] R_7 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_7 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.
- [0086] R_8 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_8 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는

tert-부틸이다.

[0087] R_9 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_9 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.

[0088] R_{10} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_{10} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.

[0089] R_{11} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_{11} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.

[0090] R_{12} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 대안적으로, R_{12} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 또는 tert-부틸이다.

[0091] R_{20} 는 -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이다. 대안적으로, R_{20} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 또한, R_{20} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필이다.

[0092] R_{30} 는 -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이다. 대안적으로, R_{30} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 또한, R_{30} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필이다.

[0093] R_{40} 는, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이다. R_{40} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 또한, R_{40} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필이다.

[0094] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 대안적으로, m은 0, 1, 또는 2이다. 또한, m은 1 또는 2이다. 대안적으로, m은 1이다.

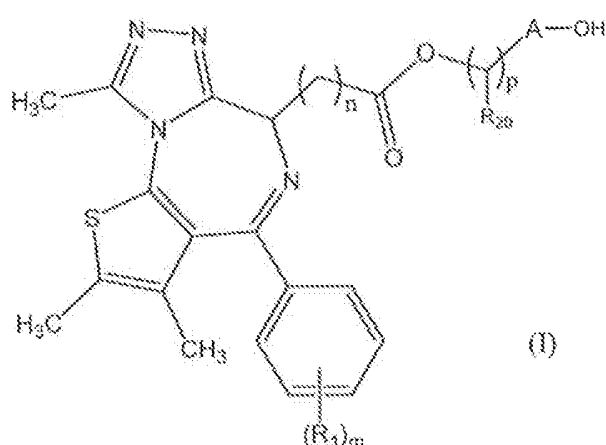
[0095] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 대안적으로, n은 0, 1, 또는 2이다. 또한, n은 0 또는 1이다. 대안적으로, n은 1이다.

[0096] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 대안적으로, p는 0, 1, 또는 2이다. 또한, p는 0 또는 1이다.

[0097] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 대안적으로, q는 0, 1, 또는 2이다. 또한, q는 0 또는 1이다.

[0098] 본 발명의 구현예의 설명은 하기와 같다.

[0099] 본 발명의 제1 구현예는 구조식 I의 화합물에 관한 것이다:



[0100]

[0101] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

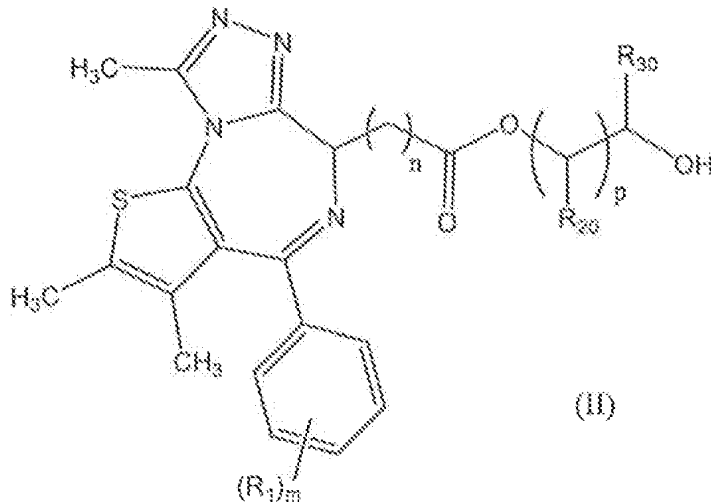
[0102] A는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 모이어티 A는 1 내지 4개의 R_2 그룹으로 선택적으로 치환되고;

[0103] R_{20} 는, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알

킬이고;

- [0104] R_1 는, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(=O)R_6$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬;
- [0105] R_2 는, 각 경우에 대해 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, (C_3-C_{12}) 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{12}) 헤테로사이클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NR_7R_8$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$, 할로젠, 옥소, 또는 -OH이고;
- [0106] R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , 및 R_{12} 각각은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고; 그리고
- [0107] 각 m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0108] 제1 구현예의 제1 측면에서: A는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이다.
- [0109] 제1 구현예의 제2 측면에서: A는 에틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0110] 제1 구현예의 제3 측면에서: R_2 는 -OH 또는 (C_1-C_6) 알킬이다. 제3 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1 및 제2 측면에서 제시된 바와 같다.
- [0111] 제1 구현예의 제4 측면에서: R_2 는 -OH 또는 메틸이다. 제3 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1 및 제2 측면에서 제시된 바와 같다.
- [0112] 제1 구현예의 제5 측면에서: R_1 는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이다. 제5 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1, 제2, 제3 또는 제4 측면 또는 제3 또는 제4 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.
- [0113] 제1 구현예의 제6 측면에서: R_{20} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 제6 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 측면 또는 제3, 제4 또는 제5 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.
- [0114] 제1 구현예의 제7 측면에서: p는 0이다. 제7 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 측면 또는 제3, 제4 또는 제5 또는 제6 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.
- [0115] 제1 구현예의 제8 측면에서: m은 1이다. 제8 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 측면 또는 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.
- [0116] 제1 구현예의 제9 측면에서: n은 1이다. 제9 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7 또는 제8 측면 또는 제3, 제4, 제5, 제6, 제7 또는 제8 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0117] 제2 구현예에서, 본 발명은 구조식 II의 화합물에 관한 것이다:



[0118]

[0119] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

[0120] R₁는, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: -OH, 할로젠, -CN, (C₁-C₄) 알콕시, -C(O)(C₁-C₄)알킬, -C(O)O(C₁-C₄)알킬, -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(=O)R₆, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 및 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬;

[0121] R₃, R₄, R₅, 및 R₆ 각각은 독립적으로 H 또는 (C₁-C₄)알킬이고

[0122] R₂₀는, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C₁-C₃) 알킬, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 또는 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬이고;

[0123] R₃₀는, 각 경우에 대해 독립적으로, -H, -OH, (C₁-C₃)알킬, (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 또는 (C₅-C₇)헤테로사이클로알킬이고; 그리고

[0124] 각 m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0125] 제2 구현예의 제1 측면에서: R₁는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이다.

[0126] 제2 구현예의 제2 측면에서: R₂₀는 H 또는 (C₁-C₃)알킬이다. 의 특정 예에서 제2 측면, 잔여 변수는 제2 구현예의 제1 측면에서 제시된 것과 같다.

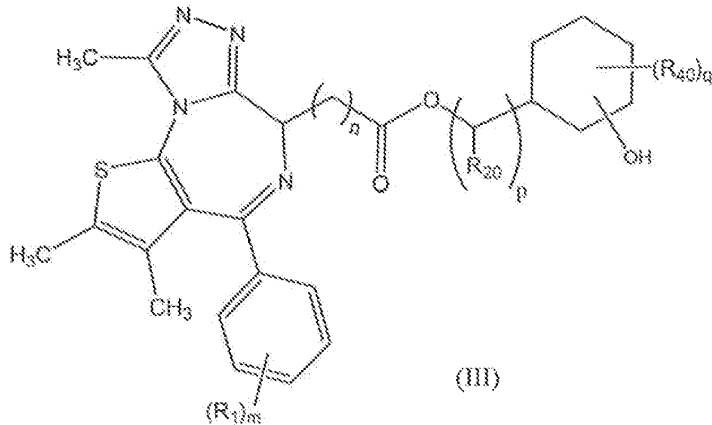
[0127] 제2 구현예의 제3 측면에서: R₃₀는 H 또는 (C₁-C₃)알킬이다. 제3 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1 및 제2 측면 및 제2 구현예 또는 제2 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0128] 제2 구현예의 제4 측면에서: p는 1이다. 의 특정 예에서 제4 측면, 잔여 변수는 제2 구현예의 제1, 제2 또는 제3 측면 또는 제2 또는 제3 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0129] 제2 구현예의 제5 측면에서: m은 1이다. 의 특정 예에서 제5 측면, 잔여 변수는 제2 구현예의 제1, 제2, 제3 또는 제4 측면 또는 제2, 제3 또는 제4 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0130] 제2 구현예의 제6 측면에서: n은 1이다. 제6 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제2 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 측면 또는 제2, 제3, 제4 또는 제5 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0131] 제3 구현예에서, 본 발명은 구조식 III의 화합물에 관한 것이다:



[0132]

[0133] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중:

[0134] R_1 는, 각 경우에 대해 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택되고: $-OH$, 할로젠, $-CN$, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(=O)R_6$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 및 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬;

[0135] R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 각각은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고

[0136] R_{20} 는, 각 경우에 대해 독립적으로, $-H$, $-OH$, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고;

[0137] R_{40} 는, 각 경우에 대해 독립적으로, $-H$, $-OH$, (C_1-C_3) 알킬, (C_3-C_{12}) 사이클로알킬, 또는 (C_5-C_7) 헤테로사이클로알킬이고; 그리고

[0138] 각 q , m , n 및 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0139] 제3 구현예의 일 측면에서: R_1 는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 또는 $-I$ 이다.

[0140] 제3 구현예의 제2 측면에서: R_{20} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 제2 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제3 구현예의 제1 측면에서 제시된 것과 같다.

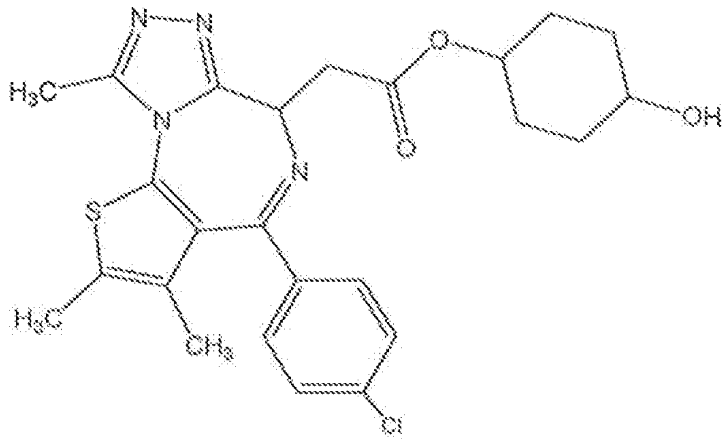
[0141] 제3 구현예의 제3 측면에서: R_{40} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이다. 제3 측면의 특정 예에서, 잔여 변수는 제1 구현예의 제1 및 제3 구현예의 제2 측면 또는 제2 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0142] 제3 구현예의 제4 측면에서: p 는 0이다. 의 특정 예에서 제4 측면, 잔여 변수는 제3 구현예의 제1, 제2 또는 제3 측면 또는 제2 또는 제3 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

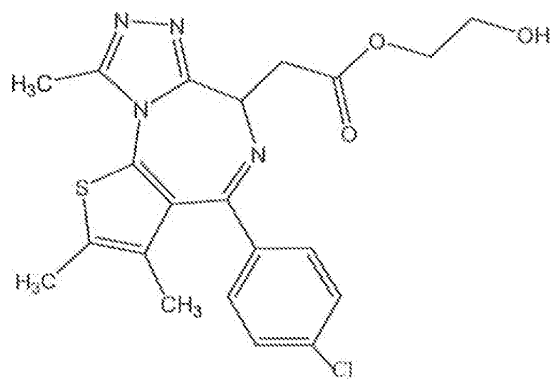
[0143] 제3 구현예의 제5 측면에서: m 은 1이다. 의 특정 예에서 제5 측면, 잔여 변수는 제3 구현예의 제1, 제2, 제3 또는 제4 측면 또는 제2, 제3 또는 제4 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

[0144] 제3 구현예의 제6 측면에서: n 은 1이다. 의 특정 예에서 제6 측면, 잔여 변수는 제3 구현예의 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 측면 또는 제2, 제3, 제4 또는 제5 측면의 특정 예 중 임의의 것에서와 같다.

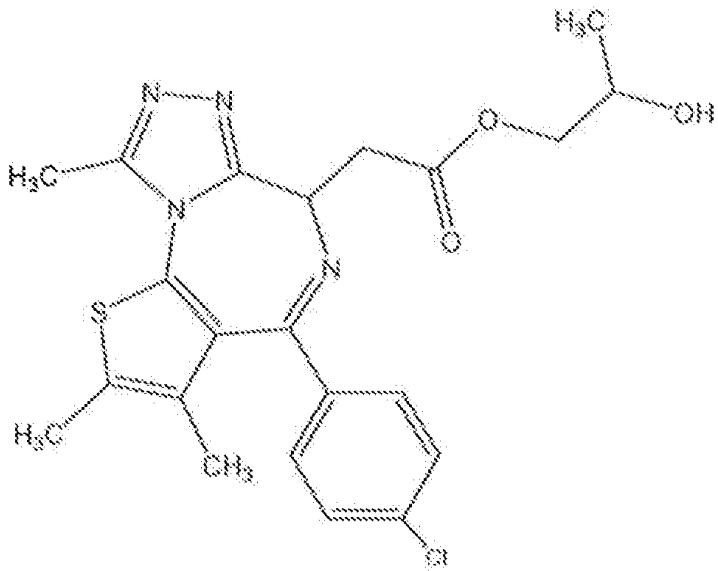
[0145] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



[0146] 또는



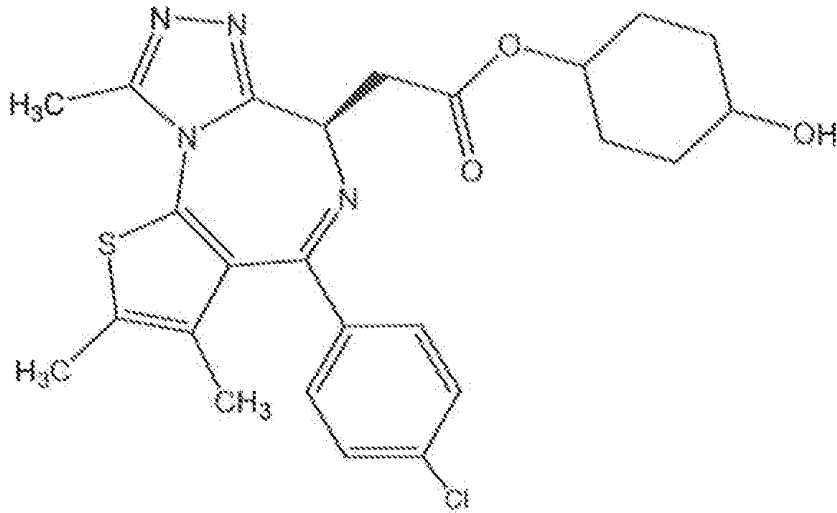
[0147] 또는



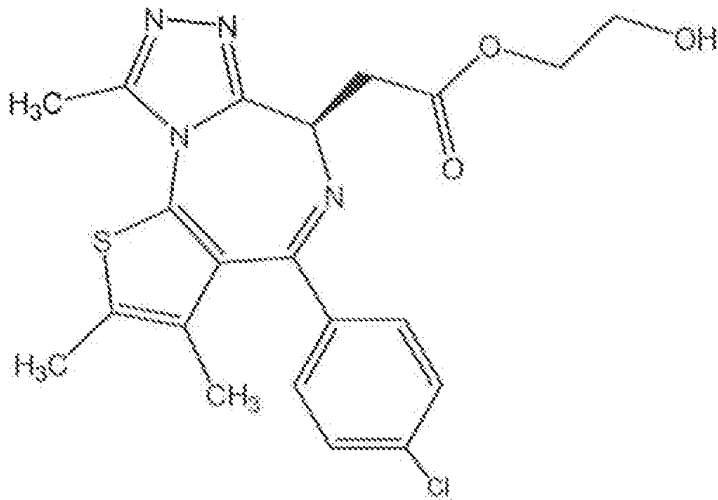
[0148] 또는

[0149] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

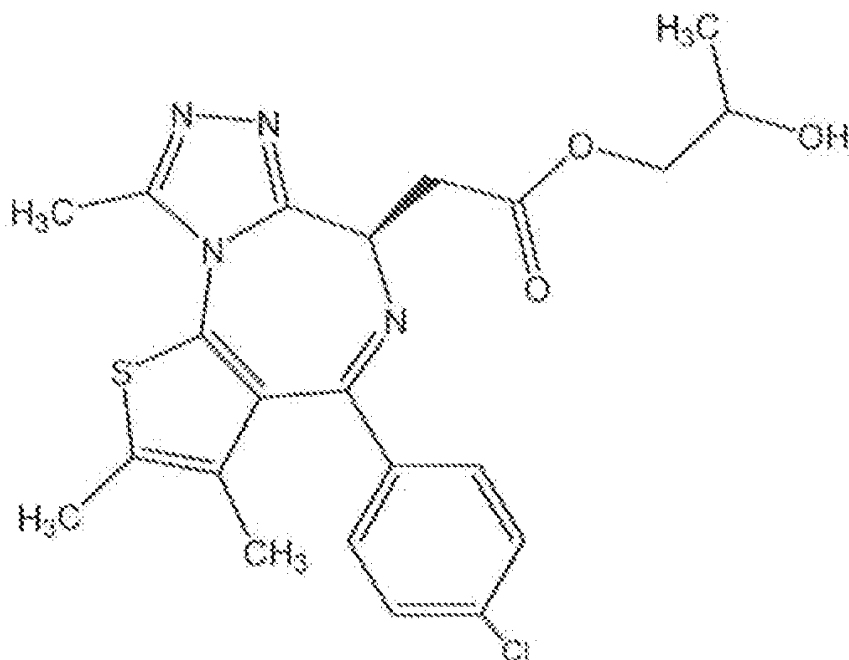
[0150] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



[0151] 5



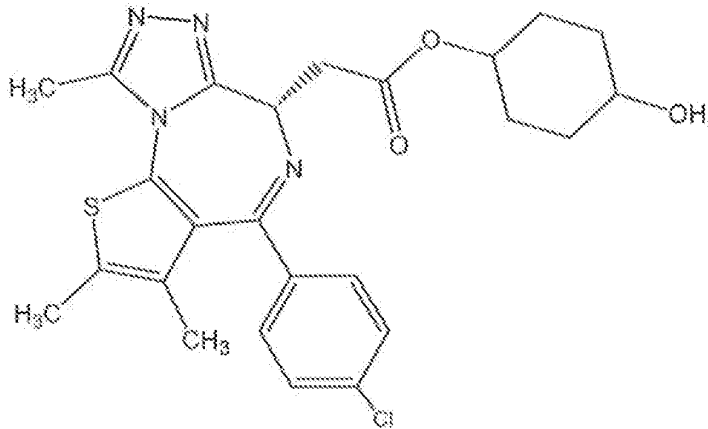
[0152] 또는



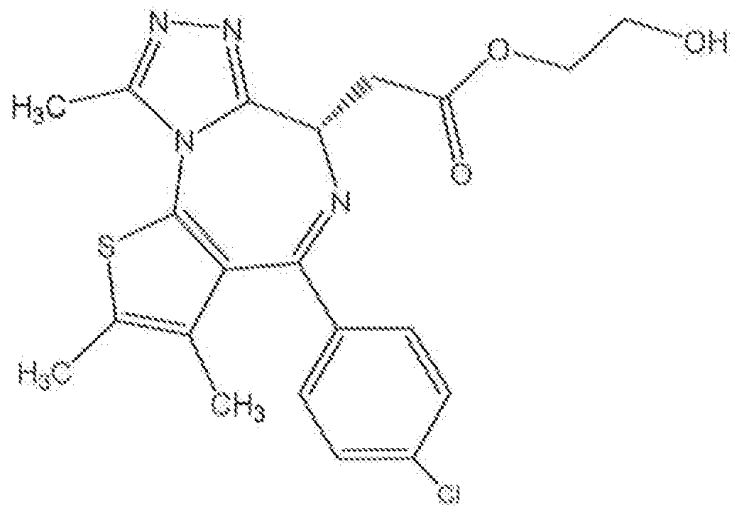
[0153] 8

[0154] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

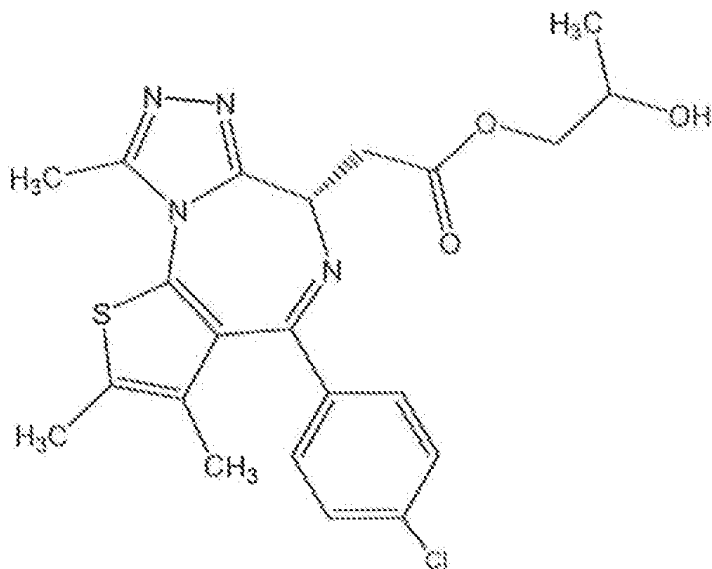
[0155] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



[0156]



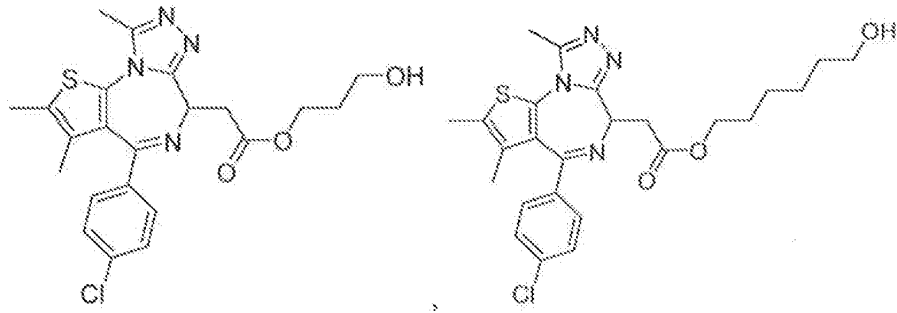
[0157] 또는



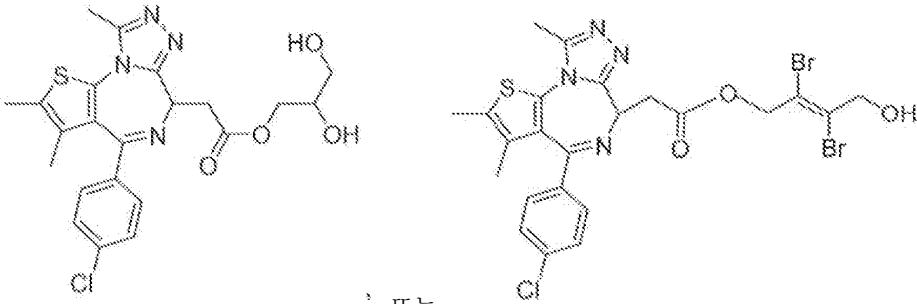
[0158]

[0159] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0160] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



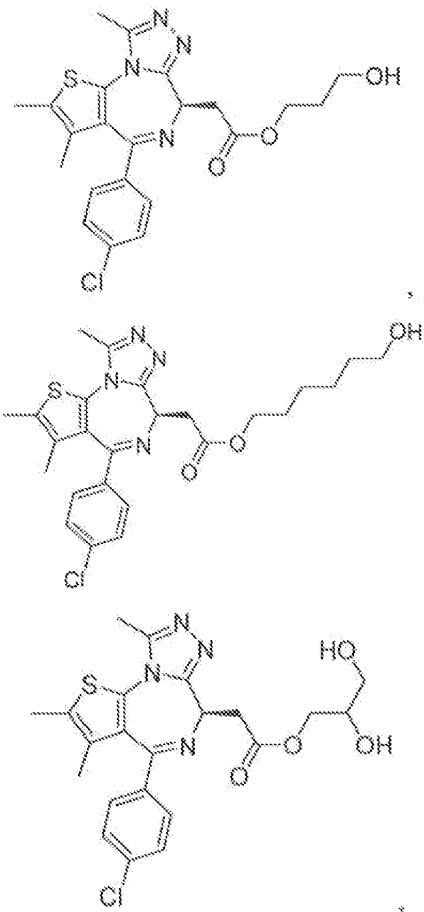
[0161]



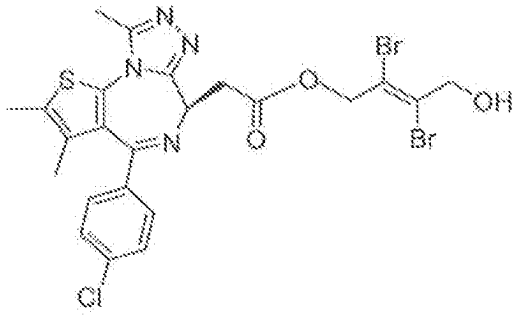
[0162]

[0163] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0164] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



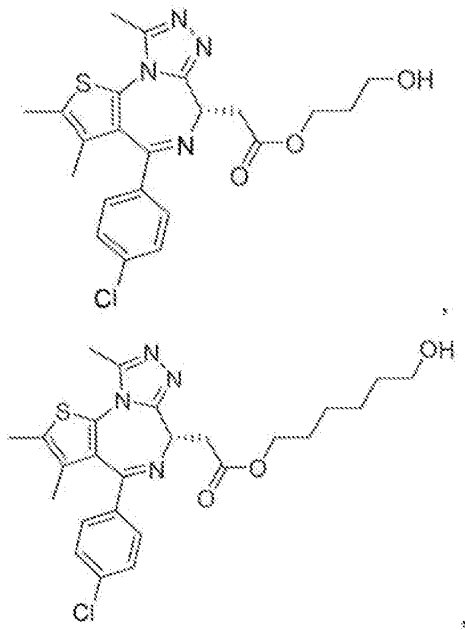
[0165]



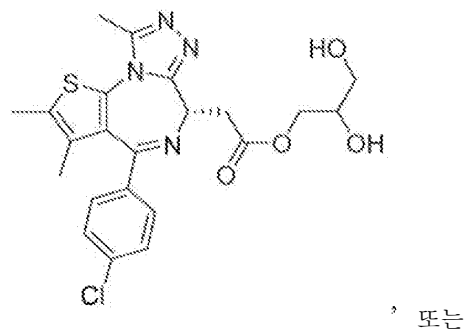
[0166] 또는

[0167] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

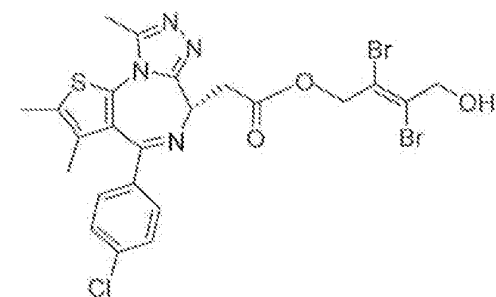
[0168] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 중 임의의 하나로 나타낸 화합물을 제공한다:



[0169]



[0170] 또는



[0171]

[0172] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0173] 제4 구현예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애

를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의, 구조식 (I), (II) 또는 (III)으로 나타낸 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 측면 또는 특정한 예 또는 특정 화합물 중 임의의 것을 투여하는 것을 포함한다.

- [0174] 제4 구현예의 제1 측면에서, BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 또는 BRDT이다.
- [0175] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 명세서에서 기재된 임의의 화합물, 및 본 명세서에서 기재된 질환 또는 장애 중 임의의 하나를 위한 화합물의 투여 쓰여진 투여 지침을 포함하는 포장 약제를 제공한다.
- [0176] "BET 계열 폴리펩타이드"란, 전사 조절 활성 또는 아세틸화된 라이신 결합 활성을 갖는 2개의 브로모도메인 및 말단외 (ET) 도메인 또는 그것의 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 예시적인 BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT를 포함한다.
- [0177] 제4 구현예의 제2 측면에서, BET 계열 폴리펩타이드의 조절은 BET 폴리펩타이드의 브로모도메인에 대한 결합을 포함한다.
- [0178] 제4 구현예의 제3 측면에서, BET 계열 폴리펩타이드의 조절은 BET 계열 브로모도메인에 대한 결합 및 염색질과의 브로모도메인 상호작용의 방해를 포함하고, 그렇게 함으로써 장애를 치료한다.
- [0179] 제5 구현예에서, 본 발명은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및 유효량의 본 명세서에서 개시된 화합물 (예를 들면, 유효량의, 구조식 (I), (II) 또는 (III)으로 나타낸 화합물 또는 본 명세서에 기재된 측면 또는 그것의 특정한 예 또는 특정 화합물 중 임의의 것)을 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0180] 제6 구현예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 방법, 상기 방법은 상기 대상체에게, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및 구조식 (I), (II) 또는 (III)로 나타낸 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 측면 또는 특정한 예 또는 특정 화합물 중 임의의 것을 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 또는 BRDT이다.
- [0181] 제7 구현예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 유효량의, 구조식 (I), (II) 또는 (III)으로 나타낸 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 측면 또는 특정한 예 또는 특정 화합물 중 임의의 것 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 상기 화합물은 BET 계열 브로모도메인에 결합할 수 있고 염색질과의 브로모도메인 상호작용을 방해할 수 있고, 그렇게 함으로써 장애를 치료한다. 또 다른 측면에서, 상기 화합물은 BET 계열 브로모도메인에 결합하고 세포 환경에서 염색질에 대한 브로모도메인 결합을 억제할 수 있다.
- [0182] 질환" 및 "장애"는 상호교환적으로 사용되고 세포, 조직, 또는 장기의 정상 기능에 손상을 주거나 그것을 방해하는 임의의 병태를 의미한다.
- [0183] BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애는 아래에 기재된 것들을 포함한다.
- [0184] 본 발명은 신조직형성, 염증성 질환, 대사성 증후군, 비만, 지방간 (NASH 또는 달리), 당뇨병 (예를 들면, II형 당뇨병), 죽상경화증, 동맥 스텐트 폐색, 심부전, 고인슐린혈증과 관련된 병태, 악액질, 이식편 대 숙주 질환, 브로모도메인과 관련된 감염 질환, 기생충, 말라리아, 트리파노솜, 및 남성 생식능력의 감소를 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다. 본 발명의 조성물의 추가 사용은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 장기 이식에서의 사용, (즉, 세포성 분화를 촉진 또는 억제하여) 재생 의학에 대한 세포 상태의 조절, 및 만능분화능의 촉진.
- [0185] 특정 구현예에서, 상기 대상체는 포유동물이다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 인간 환자이다.
- [0186] 특정 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 신조직형성의 성장 또는 증식을 감소시킨다.
- [0187] 특정 구현예에서, BET 계열 구성원은 BRD2, BRD3, BRD4 또는 BRDT이다.
- [0188] 특정 구현예에서, 신조직형성은 전사 활성제에 의해 유도된다. 특정 구현예에서, 전사 활성제는 myc이다.
- [0189] 특정 구현예에서, 상기 대상체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 신조직형성을 갖는다: 혈액 신조직형성 (예를 들면, 림프종, 골수종, 백혈병), 폐암, 유방암, 결장암, 전립선암, 자궁경부암, 신경교세포종, 신경교 모세포종 다형성, 수모세포종, 악성 주변 신경집 종양, 흑색종, NUT 정중선 암종, 편평상피 세포 암종 또는 NUT 재배열과 관련된 임의의 다른 암종.
- [0190] 일 측면에서, 본 발명은 백혈병, 림프종 또는 골수종으로부터 선택된 혈액 암을 치료하는 방법을 제공한다. 구

체적인 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 급성 골수 백혈병 (AML), 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구 백혈병 (ALL), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 만성적 골수단구 백혈병 (CMML), 버킷 림프종, MLL 유도된 백혈병, 만성적 림프구성 백혈병, 호산구 백혈병, 모발 세포 백혈병, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 골수증식성 장애 또는 골수이형성 증후군).

- [0191] 용어 "신생물성"은 자율적 성장, 즉, 세포 성장을 빠르게 확산시키는 것을 특징으로 하는 비정상 상태 또는 병태에 대한 수용력을 갖는 세포들을 지칭한다. 신생물성 질환 상태는 병리적, 즉, 질환 상태를 특성화하거나 구성하는 것으로서 분류될 수 있거나, 비-병리적, 즉, 정상과의 편차이지만 질환 상태와 관련되지 않는 것으로서 분류될 수 있다. 용어는 조직병리적 유형 또는 침입의 단계와는 무관하게 모든 유형의 암성 성장 또는 종양발생 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 전환 세포, 조직, 또는 기관을 포함하는 것을 의미한다.
- [0192] 용어 "신조직형성"의 일반적인 의료 의미는 정상 성장 조절, 예를 들면 신생물성 세포 성장에 대한 반응성의 손실의 결과인 "신규 세포 성장"을 지칭한다. "과다형성"은 비정상적으로 높은 성장률을 겪는 세포를 지칭한다. 그러나, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 신조직형성은 일반적으로 비정상 세포 성장 속도를 겪는 세포를 지칭한다. 신조직형성은 양성, 전암성 또는 악성일 수 있는 "종양"을 포함한다.
- [0193] 본원에서 기재된 바와 같이, 본 발명은 하기를 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다: 대사성 증후군, 비만, 지방간 (NASH 또는 달리), 당뇨병 (예를 들면, II형 당뇨병), 인슐린 내성, 죽상경화증, 동맥 스텐트 폐색, 심부전 및 대사 또는 지방 축적에서 바람직하지 않은 변경을 특징으로 하는 관련 장애.
- [0194] 일 측면에서, 본 발명은 지방생성을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 지방세포 또는 지방전구세포를 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 수반한다.
- [0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 지방세포 생물학적 기능을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 지방세포를 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 수반한다.
- [0196] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간에서 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 인간에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0197] 추가 측면에서, 본 발명은 인간에서 비만 또는 체중 증가를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 인간에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0198] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간에서 간 지방증을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 인간에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0199] 추가 측면에서, 본 발명은 인간에서 피하 지방 또는 내장 지방을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 인간에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0200] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간에서 음식 섭취 또는 대사 증가를 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 인간에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0201] 추가 측면에서, 본 발명은 체중 장애의 치료용 키트, 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물은 포함하는 키트 및 본 명세서에서 기재된 방법 중 임의의 것을 실시하는 키트의 사용상의 주의사항을 제공한다.
- [0202] 본 명세서에서 기술된 본 발명의 상기 측면 또는 임의의 다른 측면의 다양한 구현예에서, 본 방법은 지방세포 분화, 증식, 또는 비대를 억제한다. 또 다른 구현예에서 본 방법은 지방산 합성, 지질생성, 지질 액적 축적을 감소시킨다. 추가 구현예에서 본 방법은 복부 비만, 죽종형성 이상지질혈증, 상승된 혈압, 인슐린 내성, 또는 II형 당뇨병을 감소시킨다.
- [0203] "지방생성"이란, 지방세포의 수의 증가를 의미한다. 지방생성은 전형적으로 지방세포의 과다형성 (수의 증가)를 수반한다. 지방세포 비대는 과잉의 트리글리세라이드 축적의 결과로서 기존의 지방세포의 크기 증가이다. 비대는, 에너지 섭취가 에너지 소모를 초과할 때 일어난다. 과다형성은 지방 조직에서 전구체 세포로부터 신규 지방세포의 형성으로부터 유래한다. 전형적으로 과다형성은 지방전구세포의 증식 및 그것의 지방세포로의 분화를 수반한다.
- [0204] "체중 장애"란, 비정상 체중을 초래하는 임의의 장애 또는 질환을 의미한다.
- [0205] "대사성 증후군"이란, 관상동맥 심장병, 뇌졸중, 말초혈관 질환 및/또는 II형 당뇨병을 발달시키는 대상체의 경향을 증가시키는 1종 이상의 위험 인자를 의미한다. 대사성 증후군과 관련된 위험 인자는 하기를 포함한다: 복

부 비만 (즉, 복부 내의 및 그 주위의 과도한 지방 조직, 높은 트리글리세라이드, 낮은 HDL 콜레스테롤 및 높은 LDL 콜레스테롤을 비제한적으로 포함하는 죽종형성 이상지질혈증, 상승된 혈압, 인슐린 내성 또는 포도당 과민 증, 전혈전성 상태 (예를 들면, 혈액 중 높은 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성제 저해제-1), 전염증 상태 (예를 들면, 혈액 중 상승된 C-반응성 단백질). 본 발명의 제제는 상기 언급된 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 대상체에서 대사성 증후군의 치료 또는 예방에 유용하다.

- [0206] "비만"이란, 제지방량에 대한 과잉의 체지방을 의미한다. 대상체는, 30 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는다면, 비만인 것으로 간주된다.
- [0207] "체질량 지수 (BMI)"란, 체중 미터로 대상체의 신장으로 나눈 킬로그램의 대상체의 체중이다.
- [0208] "체중 증가"란, 초기 시점에서 개체의 체중에 대한 또는 참조 체중에 대한 체중의 증가를 의미한다. 일 구현예에서, 참조 체중은 약 25의 BMI에 해당한다.
- [0209] 아래에서 기재된 바와 같이, 본 발명은 남성 생식능력을 증가시키기 위해 본 명세서에서 기재된 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서 본 명세서에서 기재된 화합물은 남성 피임약으로서 사용될 수 있다.
- [0210] 일 측면에서, 본 발명은 남성 대상체에서 정자발생을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 그것의 염을 남성 대상체에게 투여하는 것을 수반한다.
- [0211] 일 측면에서, 본 발명은 대상체에서 남성 생식능력의 속도를 감소시키는 방법을 제공한다. 구현예에서, 본 방법은 유효량의 화합물 또는 그것의 염을 남성 대상체에게 투여하는 것을 수반한다.
- [0212] 상기 측면에서, 본 방법은 정자 수를 감소시키고/거나 정자 운동성을 감소시키는데 충분한 양으로 본 화합물 또는 그것의 염을 투여하는 것을 수반한다.
- [0213] 상기 측면에서, 본 방법은 무정자증, 정자감소증, 및/또는 정자무력증을 유도하는데 충분한 양으로 본 화합물 또는 그것의 염을 투여하는 것을 수반한다. 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 피임 효과를 유도한다.
- [0214] 구현예에서, 본 화합물 또는 그것의 염은 정자 수를 감소시키고/거나 정자 운동성을 감소시키는데 유효한 양으로 존재한다.
- [0215] 구현예에서, 본 화합물 또는 그것의 염은 무정자증, 정자감소증, 및/또는 정자무력증을 유도하는데 유효한 양으로 존재한다. 관련 구현예에서, 본 화합물 또는 그것의 염은 대상체에서 피임 효과를 유도하는데 유효한 양으로 존재한다.
- [0216] 용어 "정자 방출을 감소시키거나 저해하는 것"은 남성 대상으로부터 정액의 사정 동안 정액 내에 존재하는 정자의 양을 낮추는 것을 지칭한다. 정액 내 정자 수준의 감소 또는 저해는 정자형성 억제, 무정자증 유도, 정자감소증 유도 등에 의해 달성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 맥락에서, "정자 방출을 감소시키거나 저해하는 것"은 사정된 정액이 암컷 대상의 난자와 접촉할 때 수정률 (rate of fertilization)을 저해하고/거나 감소시키는 효과를 갖는다.
- [0217] "정자형성"은 남성에서 배우자형성 (gametogenesis)의 전반적인 과정을 지칭한다. 정자형성은 정세관 (seminiferous tubule)에서 일어나며 이는 정세관의 주변에서, 특히 세르톨리 세포 상에서, 여포자극 호르몬 및 안드로겐의 수준에 의해 직접 조절된다.
- [0218] 용어 "무정자증"은 0의 정자 함량 수준에 접근하는, 정액 1 mL 당 백만개 미만의 정자 함량을 지칭하며, 이는 정자형성의 저해 결과이다.
- [0219] 용어 "정자감소증"은 정액 1mL 당 20 내지 백만 개의 정자 함량을 지칭하며, 이는 정자형성의 저해진 수준의 결과이다.
- [0220] 본 발명의 또 다른 구현예는 본원에 기재된 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 고인슐린혈증 (예를 들면, 인슐린증, 선천성 고인슐린혈증, 다낭성 난소 증후군 (PCOS), 베크위트-비데만 증후군 및 위 우회술 후 환자에서)과 관련된 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0221] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "대상체" 및 "환자"는 전형적으로 인간을 의미하나, 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들면, 반려 동물 (개, 고양이, 등), 농장 동물 (소, 돼지, 말, 양, 염소, 등), 및 실험실 동물 (랫트, 마우스, 기니아 피그, 등)일 수도 있다.
- [0222] 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은 상호교환적으로 사용되며 치료적 처치 및 예방적 처치 (발달 가능성을 감소시

키는 것) 모두를 포함한다. 두 용어는 질환 (예를 들면, 본원에 기재된 질환 또는 장애, BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 반응하는 장애)의 발달 또는 진행을 감소, 저해, 약화, 축소, 정지, 또는 안정화시키거나, 상기 질환의 중증도를 줄이거나, 본원에 기술된 질환과 관련된 증상을 개선하는 것을 의미한다.

[0223] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 적절한 투약 요법으로 투여될 때, 표적 장애, 이 경우 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 반응하는 장애를 치료 (치료적으로 또는 예방적으로)하는데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 유효량은 치료되는 장애의 중증도, 지속시간, 또는 진행을 감소시키거나 개선하거나, 치료되는 장애의 진전을 예방하거나, 치료되는 장애의 퇴행을 야기하거나, 또는 또 다른 요법의 예방 또는 치료 효과(들)를 향상시키거나 개선하는데 충분하다. 예를 들면, 유효량은 양 또는 이의 조합일 수 있다. 유효량은 약 .001 mg/kg/일 내지 약 1000 mg/kg/일을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.02 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 6 mg/kg/일, 예컨대 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일이다.

[0224] 투여 방식

[0225] 본 발명에 사용되는 조성물은 안구, 경구, 비강, 경피, 폐색을 갖거나 없는 국소, 정맥내 (볼러스 및 주입), 흡입, 및 주사 (복강내, 피하, 근육내, 종양내, 또는 비경구) 제형을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 정맥내 또는 경구 투여용이다. 본 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 분말, 과립, 리포솜, 이온교환수지, 멸균 안구 용액, 또는 안구 전달 장치 (예컨대 즉시 방출, 시간별 방출, 및 지속 방출을 용이하게 하는 콘택트 렌즈 등), 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭, 앰플, 자동-주사기 장치, 또는 좌약; 안구, 경구, 비강내, 설하, 비경구, 또는 직장, 또는 흡입 또는 취입 투여용과 같은 복용 단위일 수 있다.

[0226] "약제학적으로 허용가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용가능한 희석제"는 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 때, 전형적으로 역반응을 일으키지 않고, 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물)에 대한 비히클로서 사용되는, 본 발명의 조성물의 제형에서 사용하기에 충분한 순도 및 품질의 비-치료 성분을 의미한다. 특정 담체 및 담체의 조합에 대한 설명이 각 투여 유형에 대해 하기에 제공되어 있다.

[0227] 경구 투여에 적합한 본 발명에 사용되는 조성물은 알약, 정제, 타원형 당의정, 캡슐 (각각 즉시 방출, 시간별 방출, 및 지속 방출 제형을 포함함), 과립 및 분말과 같은 고체 형태; 및, 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 안구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액 또는 안구 전달 장치를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균된 용액, 에멀전, 및 현탁액을 포함한다.

[0228] 본 발명에서 사용되는 조성물은 매주 1회 또는 매달 1회 투여에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사를 위한 데포 제제 (예를 들면, 테카노에이트 염)를 제공하거나 또는 안과 투여를 위한 용액을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0229] 본 발명의 조성물을 함유하는 투여 형태는 치료 효과를 제공하는데 필요한 활성 성분의 유효량을 함유한다. 본 조성물은 약 5,000 mg 내지 약 0.01 mg의 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있고, 선택된 투여 방식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 일 구현예에서, 본 조성물은 약 5000 mg 내지 약 0.01 mg의 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 1000 mg 내지 약 0.01 mg의 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 100 mg 내지 약 0.01 mg의 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 조성물은 약 1 내지 약 5 회 / 1일 투여될 수 있다. 매일 투여 또는 주기적 투약이 이용될 수 있다.

[0230] 경구 투여에 대해, 본 조성물은 바람직하게는 하기를 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태이다 (예를 들면, 2000 내지 0.5 밀리그램의 활성 화합물). 복용량은 치료될 특정한 환자 (예를 들면, 연령, 체중, 다이어트, 및 투여 시간), 치료될 병태의 중증도, 이용될 화합물, 투여 방식, 및 제제의 강도와 관련된 인자에 따라 변할 것이다.

[0231] 경구 조성물은 바람직하게는 균질한 조성물로서 제형화되고, 여기서 상기 활성 성분은 동등량의 본 발명의 화합물을 함유하는 복용 단위로 쉽게 세분될 수 있는 혼합물을 통해 고리개 분산된다. 바람직하게는, 조성물은 본 발명의 화합물 (또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 하기와 혼합하여 제조된다: 1종 이상의 선택적으로

존재하는 약제학적 담체 (예컨대 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 활윤제, 결합제, 및 봉해제), 1종 이상의 선택적으로 존재하는 불활성 약제학적 부형제 (예컨대 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제, 및 시럽), 1종 이상의 선택적으로 존재하는 종래의 정제화 성분 (예컨대 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 인산제2칼슘, 및 다양한 검 중 임의의 것), 및 선택적인 희석제 (예컨대 물).

[0232] 결합제 제제는 전분, 젤라틴, 천연 당류 (예를 들면, 글루코오스 및 베타-락토오스), 옥수수 감미제 및 천연 및 합성 검 (예를 들면, 아카시아 및 트라가칸쓰)를 포함한다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 및 벤토나이트를 포함한다.

[0233] 정제 및 캡슐은 유리한 경구 복용 단위 형태를 나타낸다. 정제는 표준 기술을 사용하여 당코팅 또는 필름-코팅될 수 있다. 정제는 또한, 장기적인, 조절-방출 치료 효과를 제공하기 위해 코팅 또는 달리 화합될 수 있다. 복용 형태는 내부 복용량 및 외부 복용량 성분을 포함할 수 있고, 여기서 상기 외부 성분은 내부 성분에 대한 외피 형태이다. 2개의 성분은 위에서 봉해에 저항하는 층 (예컨대 장용 층) 십이지장 내로 온전히 통과하는 층 또는 방출을 지연 또는 지속하는 층에 의해 추가로 분리될 수 있다. 다양한 장내 및 비-장용 층 또는 코팅 물질 (예컨대 고분자산, 셀락, 아세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트, 또는 이들의 조합)이 사용될 수 있다.

[0234] 본 발명의 화합물은 또한, 서방출 조성물을 통해 투여될 수 있고, 여기서 상기 조성물은 본 발명의 화합물 및 생분해성 서방출 담체 (예를 들면, 폴리머성 담체) 또는 약제학적으로 허용가능한 비-생분해성 서방출 담체 (예를 들면, 이온 교환 담체)를 포함한다.

[0235] 생분해성 및 비-생분해성 서방출 담체는 당해 기술에 공지되어 있다. 생분해성 담체는 활성제(들)를 보유하고 적합한 환경 (예를 들면, 수성, 산성, 염기성 등)에서 서서히 분해/용해되어 제제를 방출하는 입자 또는 매트릭스를 형성하는데 사용된다. 그와 같은 입자는 본 명세서의 활성 화합물(들)을 방출하기 위해 체액에서 분해/용해된다. 입자는 바람직하게는 나노입자 또는 나노에멀전 (예를 들면, 약 1 내지 500 nm의 직경, 바람직하게는 약 50-200 nm의 직경, 및 가장 바람직하게는 약 100 nm의 직경 범위)이다. 서방출 조성물을 제조하는 공정에서, 본 발명의 서방출 담체 및 화합물은 먼저 유기 용매에서 용해 또는 분산된다. 수득한 혼합물은 에멀전을 생성하기 위해 선택적인 표면-활성제(들)를 함유하는 수용액에 추가된다. 그 다음 유기 용매는 본 발명의 방출 담체 및 화합물을 함유하는 입자의 콜로이드성 현탁액을 제공하기 위해 에멀전으로부터 증발된다.

[0236] 본 명세서에서 개시되고 본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 액체 형태 예컨대 수용액, 적합 풍미 시럽, 수성 또는 오일 서스펜션, 식용 오일을 갖는 풍미 에멀전 예컨대 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일 또는 땅콩 오일 등으로, 또는 엘릭시르 또는 유사한 약제학적 비히클로 경구 투여를 위해 또는 주사로 편입될 수 있다. 수성 현탁액용 적합한 분산제 또는 현탁화제는, 합성 및 천연 검 예컨대 트라가칸쓰, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐-피롤리돈, 및 젤라틴을 포함한다. 적합한 풍미의 현탁화제 또는 분산제 중 액체 형태는 또한, 합성 및 천연 검을 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대해, 멸균된 현탁액 및 용액이 바람직하다. 적합한 보존제를 일반적으로 함유하는 등장 제제는, 정맥내 투여가 바람직할 때 이용된다. 일 구현예에서, 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 정맥내로 투여된다. 본 발명의 화합물은 주사를 통해 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 제형은 적절한 불활성 액체 담체에서 용해되거나 그것과 혼합된 활성 성분으로 구성될 수 있다. 허용가능한 액체 담체는 보통 용해 또는 보존을 돕기 위한 수성 용매 및 다른 선택적인 성분을 포함한다. 그와 같은 수성 용매는 멸균수, 링거액, 또는 등장의 수성 염수 용액을 포함한다. 다른 선택적인 성분은 식물성 오일 (예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 및 참깨 오일), 및 유기 용매 (예컨대 솔케탈, 글리세롤, 및 포르밀)을 포함한다. 멸균된, 비-휘발성 오일은 용매 또는 현탁화제으로서 이용될 수 있다. 비경구 제형은 액체 담체 중 활성 성분을 용해 또는 현탁시켜서 제조되고, 이로써 최종 복용 단위는 약 0.005 내지 약 99 중량 %의 활성 성분을 함유할 수 있다. 다른 첨가제는 보존제, 등장화제, 가용화제, 안정제, 및 통증-완화 제제를 포함한다. 주사가능 현탁액이 또한, 제조될 수 있고, 이 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 이용될 수 있다.

[0237] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클을 사용하여 비강내로 투여될 수 있다.

[0238] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 흡입으로 폐에 직접적으로 투여될 수 있다.

[0239] 본 발명의 화합물은 또한, 국소로 투여될 수 있거나 적합한 국소 경피 비히클 또는 경피 패치를 사용하여 항상될 수 있다.

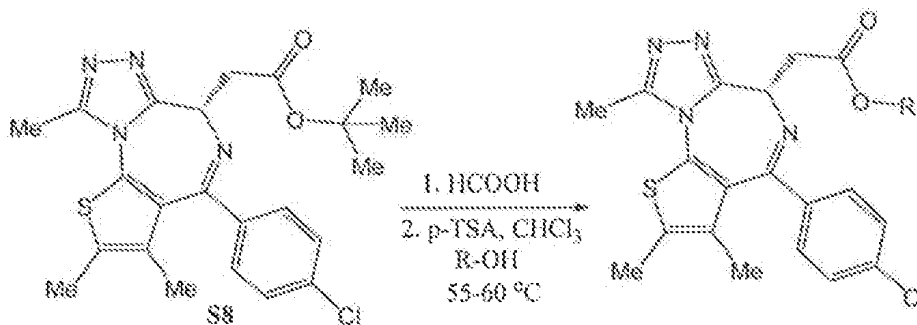
- [0240] 안구 투여에 대해, 본 조성물은 바람직하게는 안과 조성물의 형태이다. 안과 조성물은 바람직하게는 안약 제형으로서 제형화되고 눈에 대한 투여를 용이하게 하는 적절한 용기, 예를 들면 적합한 피펫이 구비된 점적기 내에 충전된다. 바람직하게는, 조성물은 정제수를 사용하여 멸균되고 수성이다. 본 발명의 화합물에 추가하여, 안과 조성물은 하기 중 1종 이상을 함유할 수 있다: a) 계면활성제 예컨대 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르; b) 증점제 예컨대 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 카복시비닐 폴리머, 폴리비닐 폴리머, 및 폴리비닐피롤리돈, 전형적으로 약 0.05 내지 약 5.0% (wt/vol) 범위의 농도로; c) (질소를 함유하고 선택적으로 유리 산소 흡수제 예컨대 Fe를 포함하는 용기 내에 조성물에 대한 대안으로서 또는 그것을 보관하는 것에 추가하여), 항산화제 예컨대 부틸화된 하이드록시아니솔, 아스코르브산, 나트륨 티오설페이트, 또는 부틸화된 하이드록시톨루엔 (약 0.00005 내지 약 0.1% (wt/vol)의 농도); d) 에탄올 (약 0.01 내지 0.5% (wt/vol)의 농도); 및 e) 다른 부형제 예컨대 등장제, 버퍼, 보존제, 및/또는 pH-조절 제제. 안과 조성물의 pH는 바람직하게는 내지 8의 범위 내이다.
- [0241] **병용 요법**
- [0242] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 또한, 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와 함께 사용하여 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애의 치료를 포함한다. 1종 이상의 치료제는, 예를 들면, BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응할 수 있는 본 명세서에서 기재된 장애 중 임의의 것을 치료할 수 있는 임의의 제제일 수 있다. BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하고 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 당해 기술에서 공지된 치료제의 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 다우노루비신, Ara-C, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 벨케이드, 텍사메타손, 리투시맙, 플베스트란트, 이브루티닙 및 포나티닙.
- [0243] 추가로, 후성유전적 또는 전사 조절물질 (예를 들면, DNA 메틸전달효소 저해제, 히스톤 탈아세틸화효소 저해제 (HDAC 저해제), 라이신 메틸전달효소 저해제)이고 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 당해 기술에서 공지된 치료제가 포함된다. 그와 같은 제제는 파노비노스타트를 포함한다.
- [0244] 또 다른 구현예에서, 병용 요법은 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하기 위해 당해 기술에서 공지된 치료제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병용 요법은 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 후성유전적 또는 전사 조절물질 (예를 들면, DNA 메틸전달효소 저해제, 히스톤 탈아세틸화효소 저해제 (HDAC 저해제), 라이신 메틸전달효소 저해제)인 당해 기술에서 공지된 치료제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0245] 언어 "와 함께 " 또는 "병용 요법"은 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료할 수 있는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 제1 양, 및 적어도 1종의 치료제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 제2 양의 공-투여를 지칭하고, 여기서 상기 제1 및 제2 양은 함께, BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료하기 위한 치료적으로 유효한 양을 포함한다. 병용 요법은 본질적으로 동시 방식으로, 예컨대 고정된 비의 제1 및 제2 양을 갖는 단일 약제학적 조성물, 예를 들면, 캡슐 또는 정제로, 또는 각각에 대한 다중, 별개의 캡슐 또는 정제로 공투여의 화합물의 제1 및 제2 양의 투여를 포함한다. 또한, 그와 같은 공-투여는 또한 순차적인 방식으로 각 화합물의 사용을 포함한다. 공-투여가 BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료할 수 있는 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 제1 양, 및 적어도 1종의 치료제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 제2 양의 개별적인 투여를 수반할 때, 본 화합물은 원하는 치료 효과를 갖기에 충분히 가까운 시간 간격으로 투여된다. 예를 들면, 원하는 치료 효과를 초래하는 각 투여 사이의 기간은, 분 내지 시간의 범위일 수 있고, 각 화합물의 특성 예컨대 효력, 용해도, 생체이용률, 플라즈마 반감기 및 동력학 프로파일을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들면, BET 계열 폴리펩타이드의 조절에 대해 반응하는 장애를 치료할 수 있는 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 1종의 치료제, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약 24 시간 내에, 서로 약 16 시간 내에, 서로 약 8 시간 내에, 서로 약 4 시간 내에, 서로 약 1 시간 내에 또는 서로 약 30 분 내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.
- [0246] 실례
- [0247] 하기 약어는 본 명세서 전체에서 사용된다.
- [0248] Ac 아세틸
- [0249] AcOH 아세트산

[0250]	AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)
[0251]	aq	수성
[0252]	Asp	아스파르트산
[0253]	BET	브로모도메인 및 추가의-말단 도메인
[0254]	BRDT	브로모도메인 교환-특이 단백질
[0255]	BRD2	단백질 2를 함유하는 브로모도메인
[0256]	BRD3	단백질 3을 함유하는 브로모도메인
[0257]	Brd4	단백질 4를 함유하는 브로모도메인
[0258]	Bn	벤질
[0259]	Boc	<i>tert</i> -부톡시카보닐
[0260]	BOP	(벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0261]	BSA	소 혈청 알부민
[0262]	Bu	부틸
[0263]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0264]	DMEM	둘베코 변형된 이글 배지
[0265]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0266]	DMSO	디메틸 설펝사이드
[0267]	EDC	<i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카보디이미드
[0268]	ESI	전기분무 이온화
[0269]	Et	에틸
[0270]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0271]	EtOH	에탄올
[0272]	Fmoc	플루오레닐메틸옥시카보닐
[0273]	HCTU	(2-(6-클로로-1 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트
[0274]	His	히스티딘
[0275]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0276]	HRMS	고해상도 질량 분광분석법
[0277]	<i>i</i> 이소	
[0278]	IC ₅₀	반최대 성장 저해된 농도
[0279]	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0280]	K ₂ EDTA	이칼륨 에틸렌디아민 테트라아세테이트
[0281]	KOt-Bu	칼륨 <i>tert</i> -부톡시드
[0282]	MBTE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르
[0283]	MEG	모노에틸렌 글리콜
[0284]	MeOH	메탄올

- [0285] Me 메틸
- [0286] MgSO_4 황산마그네슘
- [0287] MS 질량 분광분석법
- [0288] MW 분자량
- [0289] Na_2EDTA 디나트륨 에틸렌디아민 테트라아세테이트
- [0290] NMR 핵자기 공명 분광분석법
- [0291] Papp 명백한 투과성
- [0292] PBS 포스페이트 완충된 염수
- [0293] Ph 페닐
- [0294] PEG 폴리에틸렌 글리콜
- [0295] $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{Cl}$ 디에틸 클로로포스페이트
- [0296] Pr 프로필
- [0297] *p*-TSA 파라-톨루엔설폰산
- [0298] PyBOP (벤조트리아졸-1-일옥실)트리피롤리디노포스포늄
- [0299] RT 역전사
- [0300] s2차
- [0301] S 황
- [0302] t3차
- [0303] THF 테트라하이드로푸란
- [0304] TLC 박층 크로마토그래피
- [0305] I. 화학 실시예 - 합성 및 제조 방법
- [0306] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 기재된 방법에 의해, 및/또는 본 발명의 설명을 고려하여 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다.
- [0307] 장치.
- [0308] 양성자 및 탄소-13 핵자기 공명 (^1H NMR 및 ^{13}C NMR) 스펙트럼은 Varian 도치 프로브 600 INOVA 분광기로 기록되었다. 화학적 이동은 δ 스케일에 대해 백만분율로 기록되고 하기에서 잔류 프로톤으로부터 언급된다: NMR 용매에서, (CHCl_3 : δ 7.24), ^1H NMR, 및 용매의 탄소 공명에 대해, (CDCl_3 : δ 77.2), ^{13}C NMR, 각각에 대해 데이터는 아래와 같이 보고된다: 화학적 이동 다중도 (s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항, br = 넓은), 및 결합 상수(들) (Hertz), 통합. 고해상도 질량 스펙트럼 (HRMS)은 전기분무 이온 공급원 (ESI)를 사용하는 Bruker APEX 4.7 Tesla FTMS 분광기 상에서 기록되었다. 중간체 및 최종 생성물은 콤비플래시 RF 시스템 (Teledyne Isco)으로 정제되었다. 유기 용액은 Buchi R-205 회전식 증발기 상에서 농축되었다. 거울상이성질체성 순도는 Berger 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) 및 AS-H 칼럼으로 확인되었다. 거울상이성질체성 분취 정제는 Agilent 고압 액체 크로마토그래피 및 OD-H 칼럼으로 수행되었다.
- [0309] 본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 아래에서 제공된 화학 실시예는 하기의 제조를 위한 합성식을 제공한다: 화합물 1 (라세미체로서) 및 거울상이성질체 (S)-화합물 1 및 (R)-화합물 1 (참고 실시예들에서 반응식 S1 및 S2). 식 (I)-(III)의 다양한 화합물은 적절한 개시 물질의 치환으로 비슷한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0310]

[0311] 일반적인 반응식 1:

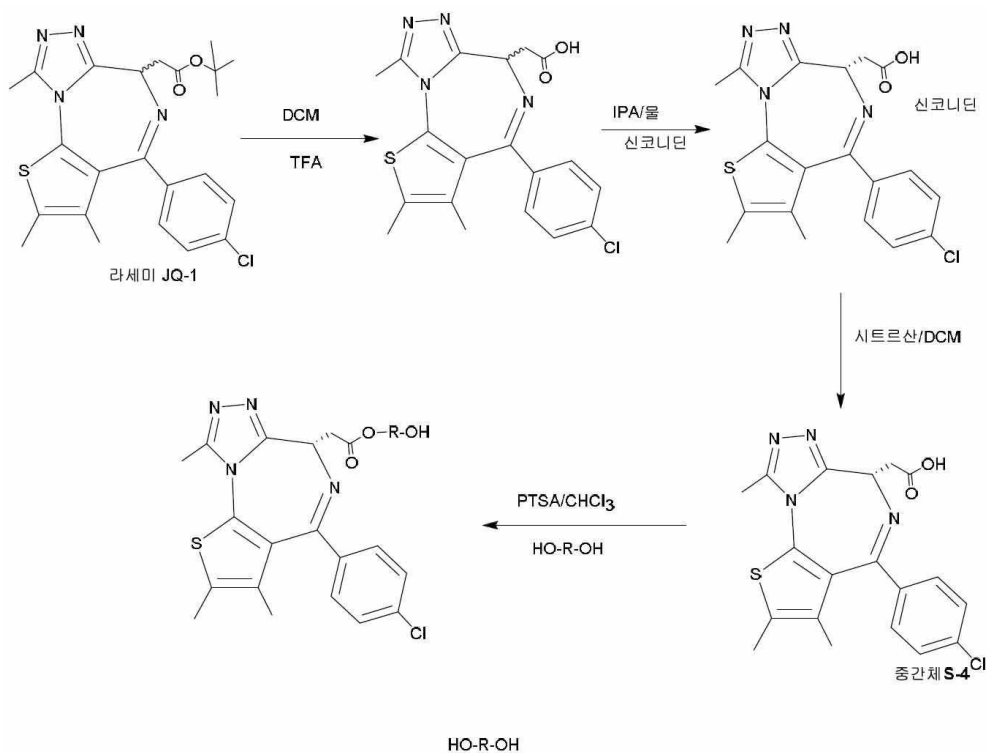
[0312] S8로 개시하여, 원하는 에스테르는 아래의 일반적인 반응식 1에서 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



[0313]

[0314] 일반적인 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, S8의 t-부틸 에스테르의 가수분해로 카복실산을 얻었고, 이것을 클로로포름 중 p-톨루엔설폰산 (p-TSA) 및 원하는 알코올로 처리하여 원하는 에스테르 (예를 들면, 식 (I)-(III)의 중 임의의 것의 화합물)을 제공했다. t-부틸 에스테르의 가수분해를 위해 사용될 수 있는 산은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 포름산, 트리플루오로아세트산, 염산, 아세트산, 및 황산 또는 이들의 조합.

[0315] 일반적인 반응식 2: 라세미 JQ-1로부터 개시하는 식 (I)의 화합물의 합성



[0316]

[0317] 화합물 1: 1,4-사이클로헥산디올

[0318] 화합물 2: 프로필렌 글리콜

[0319] 화합물 3: 에틸렌 글리콜

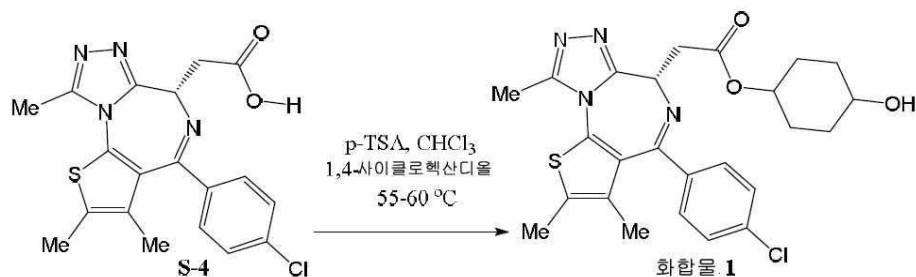
[0320] 화합물 4: 1,3-프로필렌디올

[0321] 화합물 5: 1,6-헥산디올

[0322] 화합물 6: 글리세롤

[0323] 화합물 7: 트랜스-2,3-디브로모-2-부텐-1,4-디올

[0324] 반응식 S1. 화합물 1-실시예 1의 합성



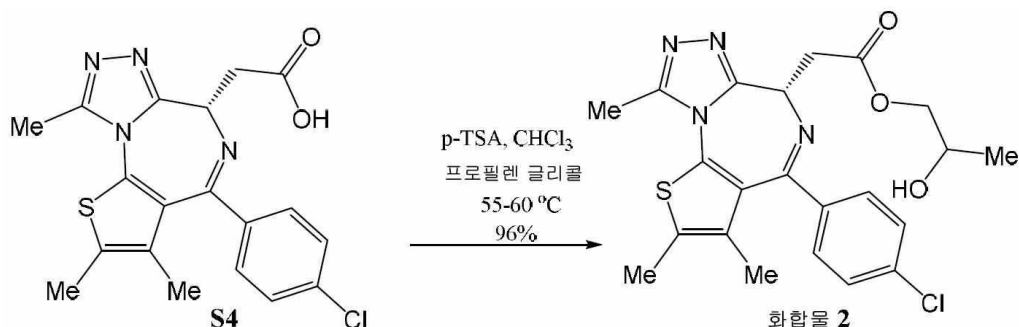
[0325]

[0326] 단계 1: 중간체 S-4을 "일반적인 반응식 2"에 따라 제조했다.

[0327] 단계 2: *p*-톨루엔설폰산 (0.3 g, 0.1 equiv.)을 클로로포름 (200 mL) 중 1,4-사이클로헥산디올 (14 g, 10 equiv.; CAS No.556-48-9, 시스 및 트랜스의 혼합물) 및 S4 (5 g, 1 equiv.)의 용액에 질소의 분위기 하에서 및 55 °C 내지 60 °C의 온도에서 6 시간에 걸쳐 부가했다. 반응을 HPLC로 모니터링했다. 24 시간 후, HPLC는 94% 전환율을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 부가하여 반응을 퀸칭했다. 유기 및 수성 층을 분리하고 유기 층을 포화된 중탄산나트륨 용액 (10 mL/g) 및 물 (10 mL/g)로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 밝은 갈색 반-고형물을 제공했다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (구배 0% 내지 5 % 메탄올-에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 1을 황백색 고형물로서 얻었다. 황백색 고형물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MBTE)에서 용해시키고 화합물 1을, 헵탄 (~ 50 mL MBTE/헵탄)을 부가하여 용액으로부터 분쇄했다. 고형물을 여과하고 진공 하에서 35 °C에서 밤새 건조시켰다. 원하는 생성물, 화합물 1을, 고형물로서 단리했다 (3.6 g, 59 %).

[0328] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C)는 도9에서 보여진다. 하기에 대한 HRMS(ESI) 계산치: C₂₅H₂₇ClN₄O₃S [M+H]⁺: 499.02, 실측치: 499.2 m/z.

[0329] 반응식 S2. 화합물 2-실시예 2의 합성



[0330]

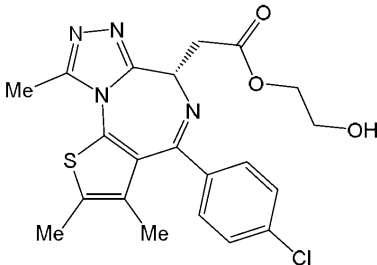
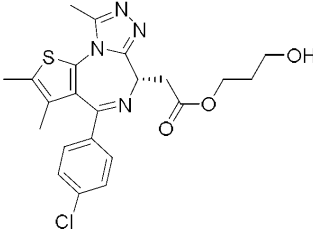
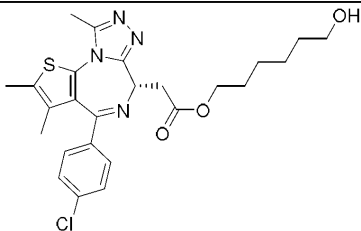
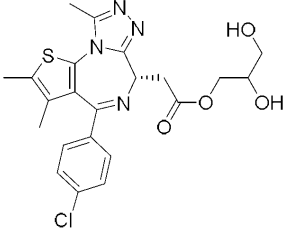
[0331] 단계 1: 중간체 S-4을 "일반적인 반응식 2"에 따라 제조했다.

[0332] 단계 2: *p*-톨루엔설폰산 (0.3 g, 0.1 equiv.)을 클로로포름 (200 mL) 중 프로필렌 글리콜 (9.5 g, 10 equiv.; CAS No.57-55-6, 라세미) 및 S4 (5 g, 1 equiv.)의 용액에 질소의 분위기 하에서 및 55 °C 내지 60 °C의 온도에서 6 시간에 걸쳐 부가했다. 반응을 HPLC로 모니터링했다. 36 시간 후, HPLC는 93% 전환율을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 부가하여 반응을 퀸칭했다. 유기 및 수성 층을 분리하고 유기 층을 포화된 중탄산나트륨 용액 (10 mL/g) 및 물 (10 mL/g)로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 밝은 갈색 반-고형물을 제공했다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (구배 0% 내지 5 % 메탄올-에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 2을 황백색 고형물로서 얻었다. 황백색 고형물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MBTE)에서 용해시키고 화합물 2을 헵탄 (~ 50 mL MBTE/헵탄)을 부가하여 용액으로부터 분리했다. 고형물을 여과하고 하에서 건조시키고 35 °C에서 밤새 진공 건조시켰다. 원하는 생성물, 화합물 2을, 백색 고형물로서 단리했다 (5.5 g, 96 %).

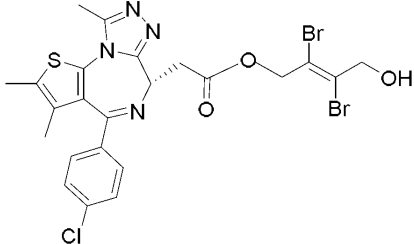
[0333] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C)는 도10에서 보여진다. 하기에 대한 HRMS(ESI) 계산치: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.96, 실측치: 459.1 m/z.

[0334] 화합물 3-7은 상기의 화합물 1 및 2에 대해 사용된 절차에 따라 만들어지고, 일반적인 반응식에서 설정되었다. 화합물 3-7의 구조는 질량 스펙트럼 데이터와 함께 표 A에서 제공된다. 화합물 3-7에 대한 NMR는 아래에서 발견된다: 도11-15.

[0335] 표 A

화합물 번호	구조	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z (관측)
화합물 3		445.3
화합물 4		459.1
화합물 5		502.2
화합물 6		475.1

[0336]

화합물 7		629
-------	---	-----

[0337]

[0338] 화합물에 대한 스펙트럼 데이터는 배정된 구조와 일치했다. (참고 도11-15).

[0339] II. 생물학적 활성

[0340] 실시예 3: 랫트 인슐린종 세포 분석

[0341] Cell Titer-Glo 분석을 이용하여 4개의 랫트 인슐린종 (RIN) 세포주인 RIN-14B, RIN-m5F, RIN-m, 및 RIN-5의 화합물 1 및 화합물 2에 대한 민감도를 시험하였다.

[0342] 세포를 100 ml/웰의 총 부피로 96-웰 마이크로배양 플레이트에 웰당 5000 세포로 접종하고 24시간 동안 인큐베이션하였다. 1: 4로 연속 희석된 2X 시험 화합물 (화합물 1 또는 화합물 2) 100 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 화합물 1 및 화합물 2에 대해 시험된 농도는 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, 및 0.0000763 μ M이었다. 168-192의 총 시간으로 배양 후, 각 웰로부터 100 μ l의 배지를 제거하고, 50 μ l의 Cell Titer-Glo (Promega #G7571)를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 2분 동안 진탕하고 10분 동안 평형화시켰다. 발광을 Tecan GENios 마이크로플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 세포 증식의 퍼센트 저해를 처리되지 않은 대조군 웰과 비교하여 계산하였다. 모든 시험을 각 농도 수준에서 3회 또는 4회 수행하였다. IC₅₀ 값을 4 매개변수-로지스틱 방정식을 이용한 Prism 6.00 곡선-피팅을 사용하여 계산하였다.

[0343] 결과

[0344] 모든 세포주는 화합물 1에 대해 40 nM 미만의 IC₅₀ 값으로 민감하였고, 화합물 2에 대해 80 nM 미만으로 민감하였다. 이러한 결과는 BET 브로모도메인 저해제가 인슐린종 세포주의 증식을 감소시키는데 매우 효과적이라는 것을 나타낸다. 결과가 하기 표 B에 나타나 있다.

[0345] 표 B

IC ₅₀ 값 (nM)		
세포주	화합물 1	화합물 2
RIN-14B	9.3	26.5
RIN-m5F	11.3	42.3
RIN-m	12.6	41.5
RIN-5F	21.6, 19.5	64.5, 59.9

[0346]

[0347] 실시예 4: 브로모스캔 (BROMOscan) 결합 분석

[0348] 브로모스캔 결합 분석을 이용하여 Brd4의 제1 및 제2 브로모도메인 (BRD4(1) 및 BRD4(2))에 대한 (S)-화합물 1, 2, 3, 4, 5 및 7의 시험관내 결합 활성을 개별적으로 시험하였다. (S)-JQ1 (S8)을 양성 대조군으로 사용하였다.

[0349] 브로모도메인을 디스플레이하는 T7 파아지 균주를 BL21 균주로부터 유래된 *E. 콜리* 숙주에서 24-웰 블록에서 동시에 성장시켰다. *E. 콜리*를 대수기 (log-phase)까지 성장시키고 냉동된 스톡으로부터의 T7 파아지로 감염시키고(감염 다중도 = 0.4), 용해 때까지(90-150분) 32 °C에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리 (5,000 x g)하고, 여과 (0.2 μ m)하여, 세포 잔해물을 제거하였다. 스트렙타비딘-코팅된 자기 비드를 바이오티닐화된 소분자 또는 아세틸화된 펩타이드 리간드로 실온에서 30분 동안 처리하여 브로모도메인 분석을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드화된 비드를 과량의 바이오틴으로 차단시키고 차단 버퍼 (SeaBlock (Pierce), 1 % BSA, 0.05 % Tween 20, 1 mM DTT)로 세척하여 결합하지 않은 리간드를 제거하고 비-특이적 파아지 결합을 감소시켰다.

[0350] 1x 결합 버퍼 (17% SeaBlock, 0.33 x PBS, 0.04% Tween 20, 0.02% BSA, 0.004% 나트륨 아자이드, 7.4 mM DTT)에서 브로모도메인, 리간드화된 친화성 비드, 및 시험 화합물을 조합함으로써 결합 반응을 수행하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 중의 1000X 스톡으로서 제조한 이후, 모노에틸렌 글리콜 (MEG)에서 1: 10으로 연속 희석하여 100X 스크리닝 농도의 스톡을 제조하였다 (수득된 스톡 용액은 10% DMSO/90% MEG임). 그리고 나서, DMSO 및 MEG의 최종 농도가 각각 0.1% 및 0.9%가 되도록 화합물을 상기 분석물 내로 직접 희석하였다. 모든 반응을 0.135 ml의 최종 부피로 폴리스티렌 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이션하고, 친화성 비드를 세척 버퍼 (1 x PBS, 0.05% Tween 20)로 세척하였다. 그리고 나서, 비드를 용출 버퍼 (1 x PBS, 0.05% Tween 20, 2 μ M 비바이오티닐화된 친화성 리간드)에 재현탁시키고 실온에서 30분 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용출물 내의 브로모도메인 농도를 qPCR에 의해 측정하였다.

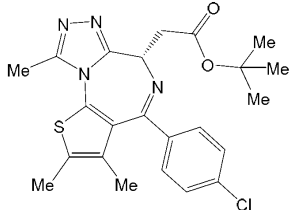
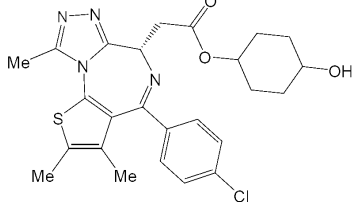
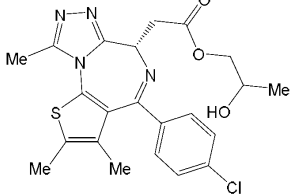
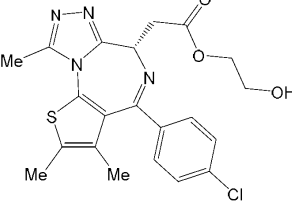
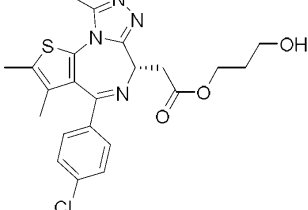
[0351] 대부분의 Kd는 화합물 최고 농도 = 10,000 nM를 사용하여 결정하였다. 결정된 초기 Kd가 < 0.169 nM (시험된 최

저 농도)인 경우, 가장 낮은 농도에서 시작하는 연속 희석으로 측정을 반복하였다. 40,000 nM로 보고된 K_d 값은 K_d 가 >10,000 nM로 결정되었음을 나타낸다.

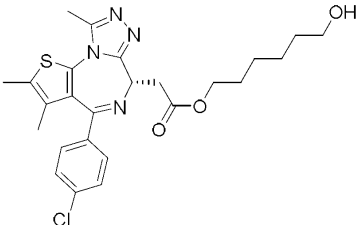
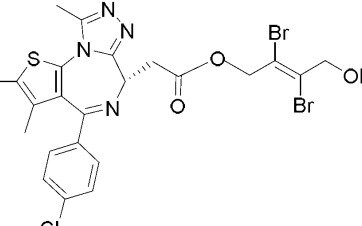
[0352] 결합 상수 (K_d)를 힐 방정식을 사용한 표준 용량-반응 곡선을 이용하여 계산하였다. 힐 기울기는 -1로 설정하였다. 곡선을 Levenberg-Marquardt 알고리즘을 이용하여 비-선형 최소 자승법을 사용하여 피팅하였다. 도1-3은 시험된 모든 화합물에 대한 곡선 이미지를 나타낸다. 브로모도메인의 양을 qPCR에 의해 측정하였고 (y-축), 이를 log10 크기로 상응하는 화합물 농도 (nM)에 대해 플롯팅하였다.

[0353] 결합 분석 결과가 하기 표 C에 나타나 있다.

[0354] 표 C

화합물명	구조	K_d (nM)	
		BRD4(1)	BRD4(2)
(S)-JQ1		3.6	3.8
화합물 1		1.3	1.5
화합물 2		1.9	1.9
화합물 3		1.1	1.2
화합물 4		1.1	1.3

[0355]

화합물 5		0.43	0.4
화합물 7		1.5	2.1

[0356]

[0357]

결과

[0358]

(S)-JQ1 및 화합물 1, 2, 3, 4, 5, 및 7은 BRD4(1) 및 BRD4(2) 모두에 대해 브로모스캔 스크린 결합 분석에서 낮은 K_d 값을 나타내었다. 이들 결과는 모든 화합물이 공지된 브로모도메인 저해제인 (S)-JQ1과 대등하거나 더 우수한 K_d 값으로 BRD4(1) 및 BRD4(2) 모두에 대해 탁월한 시험관내 결합 활성을 나타낸다는 것을 보여준다.

[0359]

실시예 5: Caco-2 투과성 분석

[0360]

Caco-2 분석을 이용하여 장 수송을 평가하고, 화합물 1-7에 대한 흡수율 및 경구 생체이용률을 예측하였다. (S)-JQ1 (**S8**)을 양성 대조군으로 사용하였다. 라니티딘 (Ranitidine), 와파린을 대조군 화합물로 사용하였다.

[0361]

DMEM, FCS 10%, L-글루타민 1%, PenStrep 1% 를 함유하는 Caco-2 배양 배지 (멸균-여과됨)를 제조하였다. CacoReady 24 웰 트랜스웰 플레이트를 사용하였다 (ADMEcell (Alameda, CA; www.admecell.com) 또는 내부에서 제조된 사전-플레이팅된 세포로부터 얻음).

[0362]

24 웰 멸균 플레이트의 모든 웰을 900 μ l의 Caco-2 배지로 채워 배지를 교환하기 위한 기저 (basal) 플레이트를 제조하고, 사용시까지 인큐베이터에 넣었다. 또한, CacoReady 24 웰 트랜스웰 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 인큐베이터에 4시간 동안 넣었다. 4시간 인큐베이션의 말기에, CacoReady 플레이트와 기저 플레이트를 꺼내어 후드로 옮겼다. 상기 플레이트의 정점 부분 (apical section)을 들어내어 빈 기저 플레이트에 내려놓았다. CacoReady 플레이트의 정점 구획으로부터 200 μ l의 수송 배지를 흡입하여 200 μ l의 신선한 배지로 교체하였다. 이것을 총 3번의 세척 동안 2번 더 반복하고, CacoReady 플레이트의 정점 부분을 기저 플레이트로 되돌리고 두 플레이트를 인큐베이터로 되돌렸다.

[0363]

분석 1 또는 2일 전에, 900 μ l의 세포 배지를 모든 웰에 첨가하고 기저 플레이트를 인큐베이터에 넣어 신선한 기저 플레이트를 준비하였다. CacoReady 플레이트를 인큐베이터에서 후드로 이동시키고, 정점 웰에서 200 μ l의 배지를 제거하고 200 μ l의 신선한 배지로 교체하였다. 기저 플레이트 및 CacoReady 플레이트 모두를 인큐베이터로 되돌렸다.

[0364]

분석 일에, 1000배 희석된 화합물 용액을 함유하는 ~5 ml 용액을 수송 버퍼 중에서 제조하였다 (200 μ l/ 삽입물/ 웰 (정점 적용); 780 μ l/ 삽입물/ 웰 (기저 적용))에서 제조하였다. A-B 웰에 대한 750 μ l의 수송 버퍼 및 B-A 웰에 대한 780 μ l의 희석된 화합물 용액을 기저 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 인큐베이터에 넣었다.

[0365]

CacoReady 플레이트를 후드에 넣고, 플레이트의 정점 부분을 들어내어 빈 기저 플레이트에 내려놓았다. 200 μ l의 Caco-2 배지를 정점 웰에서 제거하고, 200 μ l의 신선한 수송 배지로 교체하였다. 이것을 총 3번의 세척 동안 2회 더 반복하였다. 200 μ l의 배지를 정점 웰에서 제거하고, 200 μ l의 희석된 화합물 (A-B 웰의 경우) 또는 200 μ l의 신선한 수송 버퍼 (B-A 웰의 경우)로 교체하였다.

[0366]

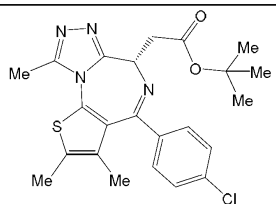
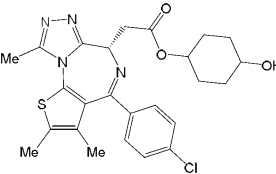
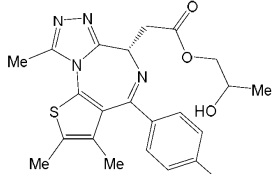
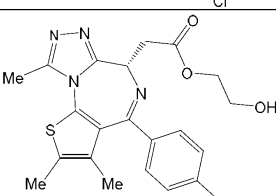
그리고 나서, 기저 플레이트를 인큐베이터에서 꺼내고, 플레이트의 정점 부분을 기저 플레이트로 옮겼다. 정점 및 기저 구획으로부터의 3개의 반복 10 μ l 샘플을 T₀ 동안 수집하고, 분석 플레이트를 덮고 인큐베이터로 되돌렸다. T₀ 샘플을 40 μ l 수송 버퍼로 희석하고, 100 μ l 켄치 용액으로 켄칭하고 차가운 상태로 유지시켰다.

[0367] 2시간 후, 3개의 반복 10 μ l 샘플을 모든 정점 구획 및 B-A 기저 구획으로부터 수집하고, 3개의 반복 50 μ l 샘플을 A-B 기저 구획으로부터 수집하였다. 10 μ l 샘플을 40 μ l 수송 버퍼로 희석한 다음 100 μ l의 켄치 용액을 모든 10 μ l 및 50 μ l 샘플에 부가하였다. 50 μ l의 모든 T_0 및 $T_{2시간}$ 샘플을 샘플 플레이트로 옮기고, 생물분석에 대비하여 100 μ l의 MilliQ 물로 희석하였다.

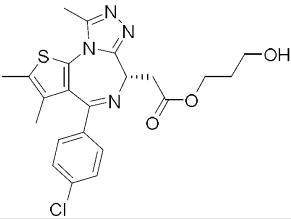
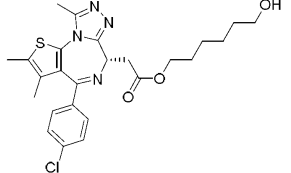
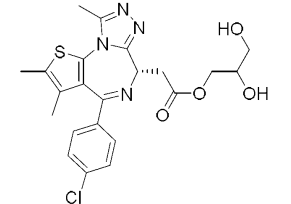
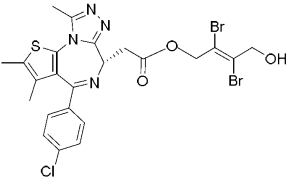
[0368] 분석물 수준 (피크 면적 비)을 T_0 및 $T_{2시간}$ 에서 정점 (A) 및 기저측 (B) 면에서 측정하였다. A에서 B (A-to-B) 및 B에서 A로의 (B-to-A) 유동을 계산하였다 ($n = 3$ 측정의 평균). 겔보기 투과성 (P_{app} , cm/sec)을 dQ (유동)/(dt x 면적 x 농도)로서 계산하였다. 유출비는 (B에서 A) / (A에서 B) 비 [즉, $P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)$]이다. 비 >2는 유출의 증거이다. Pgp 유출비를 +/- pgp 저해제 (즉, 25 μ M의 최종 분석 농도에서 베라파밀을 갖거나 베라파밀 없이 제조된 투약 용액)를 시험하여 확인하였다. 투과성은 $<1 \times 10^{-6}$ cm/s인 경우 더 낮고 $>1 \times 10^{-6}$ cm/s인 경우 더 높은 것으로 간주된다. >2의 유출비는 상기 화합물이 Pgp 또는 다른 활성 수송체에 대한 기질일 가능성을 나타낸다.

[0369] Caco-2 분석의 결과가 하기 표 D에 나타나 있다.

[0370] 표 D

화합물명	구조	분석 농도 (\square M)	평균 P_{ap} A-B (1 0^{-6} cm/ s)	평균 % 회수율	A-B 투과성 순위
(S)-JQ1		10	35.4	84.6	더 높음
화합물 1		10	30.7	98.5	더 높음
화합물 2		10	30.6	95.3	더 높음
화합물 3		10	29.8	88.7	더 높음

[0371]

화합물 4		10	35.6	99.4	더 높음
화합물 5		10	39.9	88.7	더 높음
화합물 6		10	4.74	90.8	더 높음
화합물 7		10	31.3	76.9	더 높음
라니티딘		10	0.170	97.8	예상대로 더 낮음
와파린		10	38.8	99.9	예상대로 더 높음

[0372]

[0373]

결과.

[0374]

표 D의 결과는 화합물 1-7이 시험관내에서 우수한 세포 투과성을 가진다는 것을 보여주며, 이는 경구 생체이용률을 강하게 예측한다.

[0375]

실시예 6: 수컷 스프래그-다우리 랫트에서 화합물 1-2 및 4-5의 경구 이용가능성.

[0376]

화합물 1-2 및 4-5가 양호한 경구 생체이용률을 갖는지 밝히기 위해, 화합물 1-2 및 4-5의 약동학적 특성을 수컷 스프래그-다우리 랫트에서 상기 화합물의 정맥내 (IV) 및 경구 (PO) 투여를 통해 평가하였다.

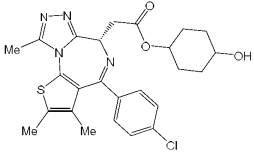
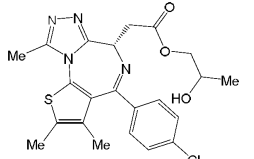
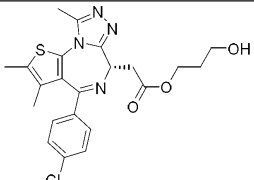
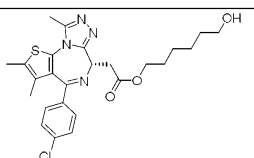
[0377]

유치 경정맥 캐놀라 (indwelling jugular vein)(JVC)가 있는 수컷 스프래그-다우리 (~250-325 g)를 구입하여 최소 2일간 시험 시설에 적응시켰다. 모든 동물은 투약 전에 밤새 단식시켰다. 적절한 양의 화합물을 제형 바이알에 칭량하고 적절한 부피의 DMSO (10%), 솔루톨 HS-15 (10%), 및 염수 (80%)를 첨가하여 경구 제형을 제조하였다 (모든 제형의 화합물 양 및 농도의 경우, 표 G 참고). 시험 화합물이 바이알에 있으면, DMSO를 첨가하고, 바이알을 1-2분 동안 볼텍싱하고, 3분 동안 초음파 처리하였다. 그리고 나서, 적절한 부피의 솔루톨 HS-15를 제형 바이알에 첨가하고, 바이알을 1-2분 동안 볼텍싱하고 2분 동안 초음파 처리하였다. 염수를 첨가하고, pH를 약 6.8-7.4로 조정하고, 바이알을 2분 동안 볼텍싱하였다.

[0378]

경구 제형의 0.8 mL 분취량을 다른 바이알에 넣고 1이다. 2 mL의 IV 비히클 (10% EtOH, 10% 크레모포어, 80% 멸균수)을 첨가하여 IV 제형을 제조하였다. 그리고 나서, 바이알을 2분 동안 볼텍싱하였다. 상기 제형은 pH 6.8-7.4를 가져야 하며 필요에 따라 조정되어야 한다.

[0379] 표 E

화합물명	구조	투여 경로	투여 수준 (mg/kg)	투여 부피 (mL/kg)	농도 (mg/m L)
화합물 1		IV	1	5	0.2
		PO	5	10	0.5
화합물 2		IV	1	5	0.2
		PO	5	10	0.5
화합물 4		IV	1	5	0.2
		PO	5	10	0.5
화합물 5		IV	1	5	0.2
		PO	5	10	0.5

[0380]

[0381]

경구 투여는 볼 팁을 가진(ball-tipped) 위관영양 바늘을 사용하여 수행하였다. 모든 동물을 투약 및 각 계획된 수집시에 관찰하였다. 연구 과정 동안 비정상이 관찰되지 않았다. 일련의 샘플을 꼬리 절단 (꼬리 snip), 또는 안면 정맥을 통해 수집하였다. 혈액 샘플을 NaF Na₂EDTA 튜브로 수집하고, 수집 30분 이내에 원심분리 (5 °C에서 10분 동안 3500 rpm)에 의해 혈장으로 처리될 때까지 습기가 많은 얼음 상에 보관하였다. 혈장 샘플을 매트릭스 튜브로 옮기고 분석을 위해 분석 화학으로 옮길 때까지 -80 °C에서 보관하였다. 세포 분획을 버렸다. 투여 제형 및 혈장 샘플을 RGA I 분석을 사용한 LC/MS/MS를 통해 Agilux Laboratories에 의해 모 약물 및 대사물에 대해 분석하였다.

[0382] 결과가 하기에 나타나 있다.

화합물 1 IV 용량 (1 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	외삽 (%)
5	0.798	0.083	1430	1496	1502	0.41

화합물 1 PO 용량 (5 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	F* (%)
6	NA	1.00	619	2362	NA	31.6

*AUC_{0-∞}-마지막은 %F를 계산하기 위해 사용되었다.

화합물 2 IV 용량 (1 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	외삽 (%)
7	0.457	0.083	790	565	593	4.62

화합물 2 PO 용량 (5 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	F (%)
8	1.78	1.00	820	2721	3030	102.2

화합물 4 IV 용량 (1 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	외삽 (%)
1	0.807	0.083	1130	782	784	0.28

화합물 4 PO 용량 (5 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	F (%)
2	1.83	0.500	480	815	918	23.4

화합물 5 IV 용량 (1 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	외삽 (%)
3	0.301	0.083	1070	512	516	0.75

화합물 5 PO 용량 (5 mg/kg)						
랫트	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	F (%)
4	NA	0.500	12.2	12.1	NA	NA

[0383]

[0384] NA: PK 파라미터를 계산하기 위해 이용가능한 불충분한 데이터

[0385] $t_{1/2}$ = 말단 반감기

[0386] AUC_{0-∞} = 분석물의 농도하 면적 대 제로 내지 무한대를 사용하여 계산된 시간

[0387] AUC_{0-last} = 제로 시간으로부터 마지막 양의 Y 값의 시간까지 계산됨

[0388] C_{max} = 피크 또는 최대 농도

[0389] T_{max} = 피크 농도의 시간

[0390] 결과

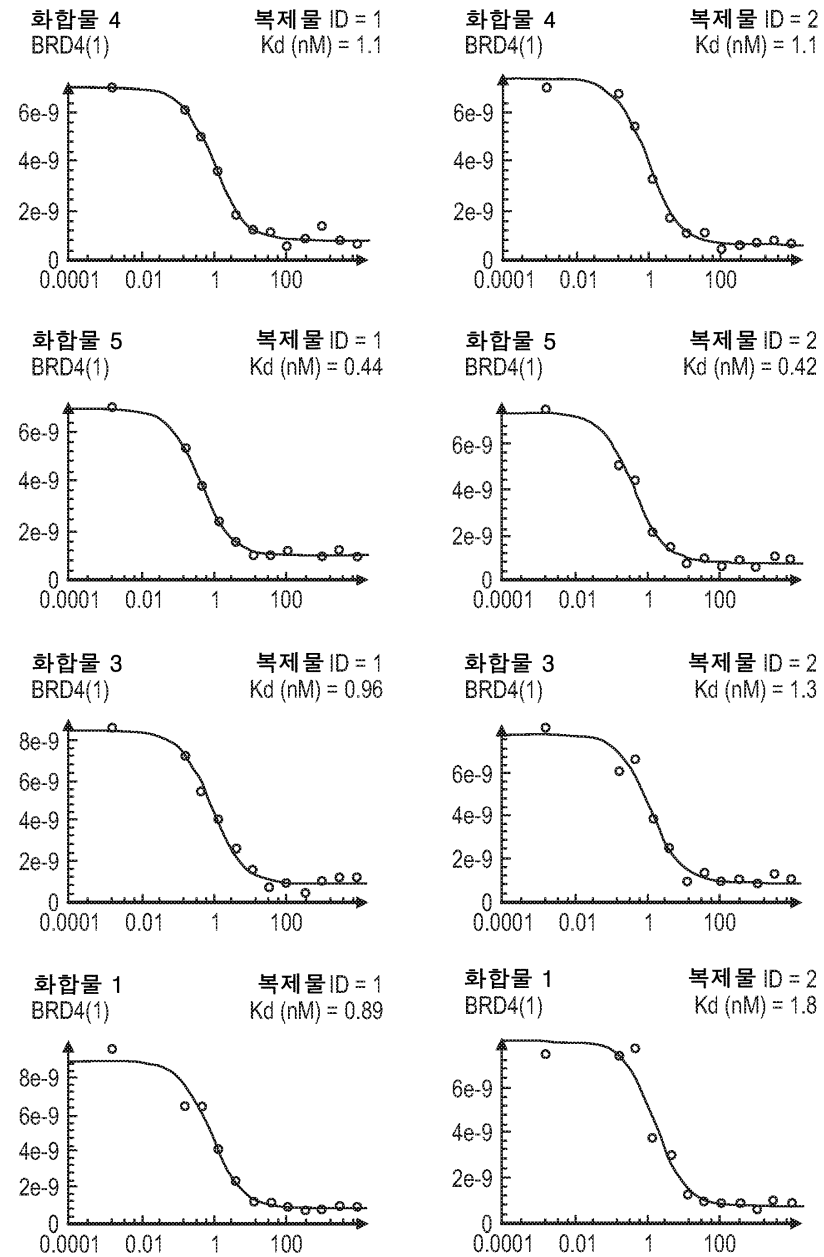
[0391] 상기 결과는 IV 투여 후 화합물 1, 2, 4 및 5으로부터의 노출이 검출된다는 것과 화합물 1, 2 및 4가 F>23%으로 경구 생체이용률을 갖는다는 것을 입증한다.

[0392] 본원에 인용된 모든 특허, 공개 출원 및 참고문헌의 교시는 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있다.

[0393] 본 발명은 그의 예시적인 구현예를 참조하여 특히 나타나고 기재되었지만, 형태 및 세부사항이 첨부된 청구범위에 의해 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 다양하게 변화될 수 있음이 당해 분야의 숙련자에게 이해될 것이다.

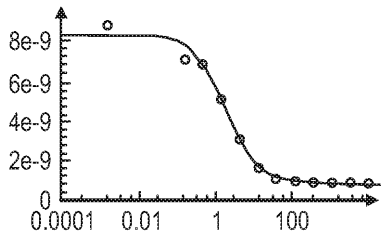
도면

도면1

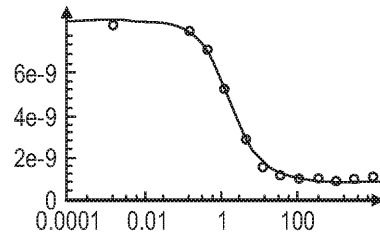


도면2

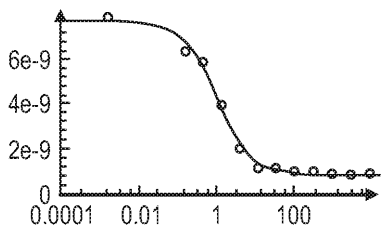
화합물 2
BRD4(1) 복제물 ID = 1
Kd (nM) = 1.8



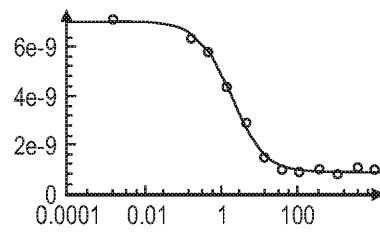
화합물 2
BRD4(1) 복제물 ID = 2
Kd (nM) = 1.9



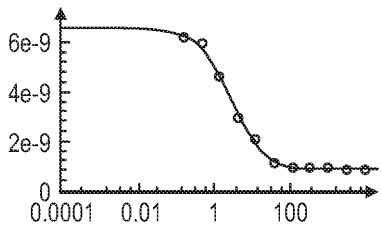
화합물 7
BRD4(1) 복제물 ID = 1
Kd (nM) = 1.1



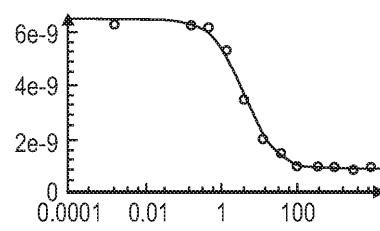
화합물 7
BRD4(1) 복제물 ID = 2
Kd (nM) = 2



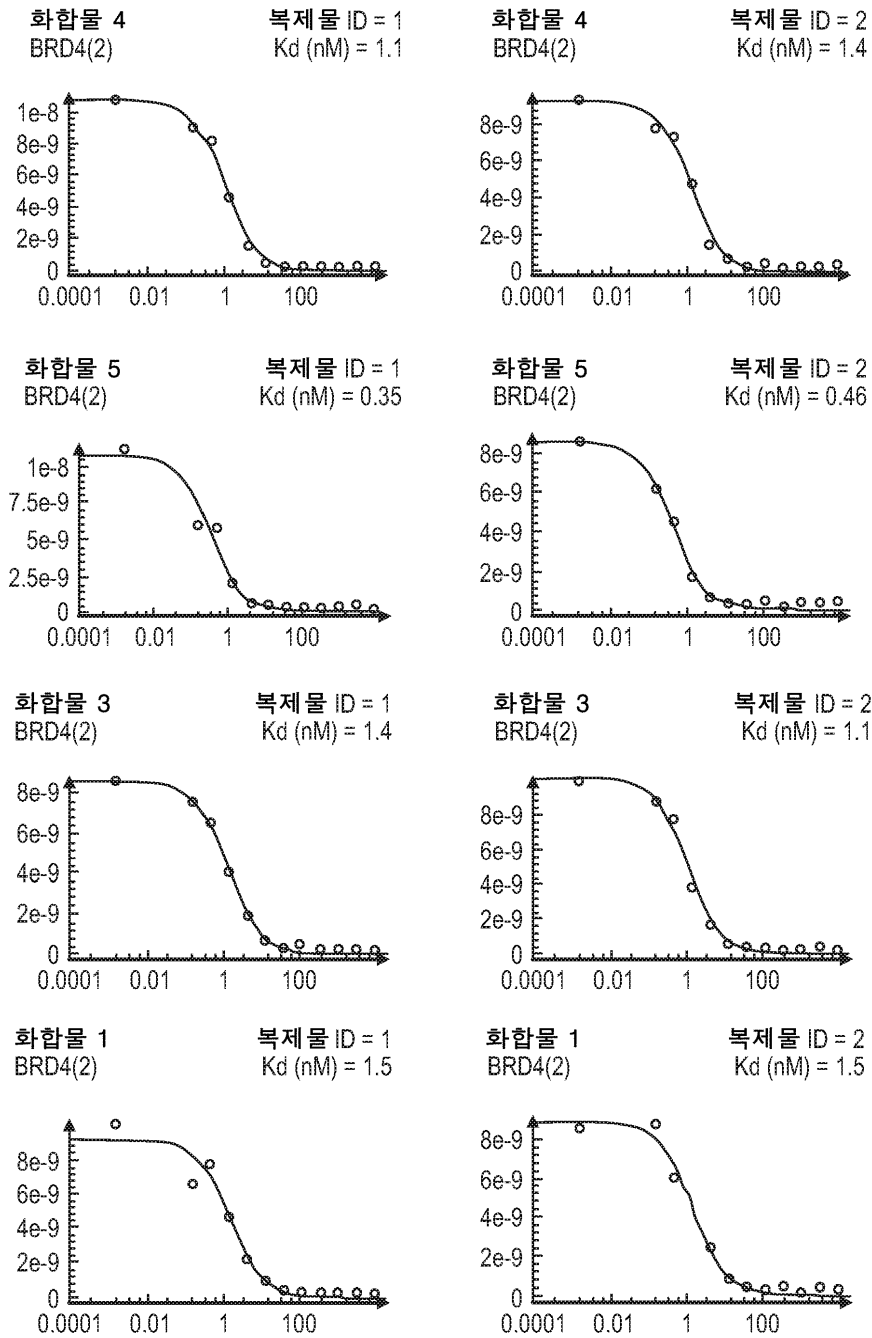
s-JQ1
BRD4(1) 복제물 ID = 1
Kd (nM) = 3



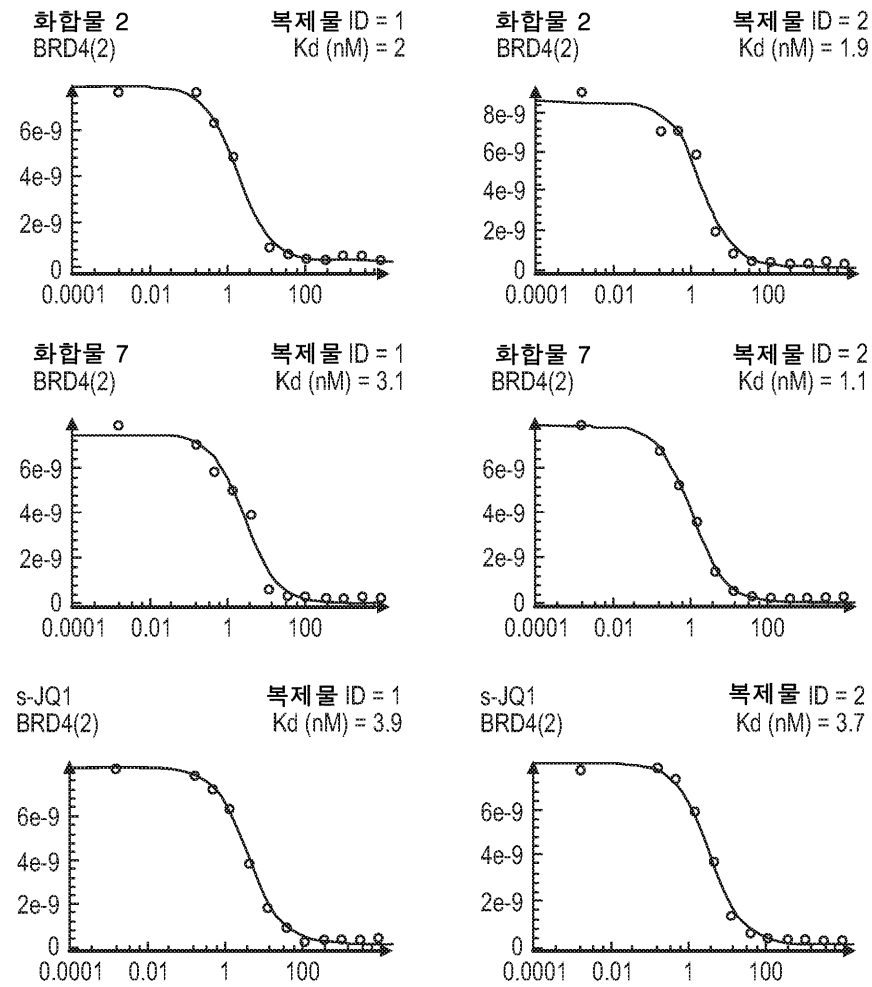
s-JQ1
BRD4(1) 복제물 ID = 2
Kd (nM) = 4.3



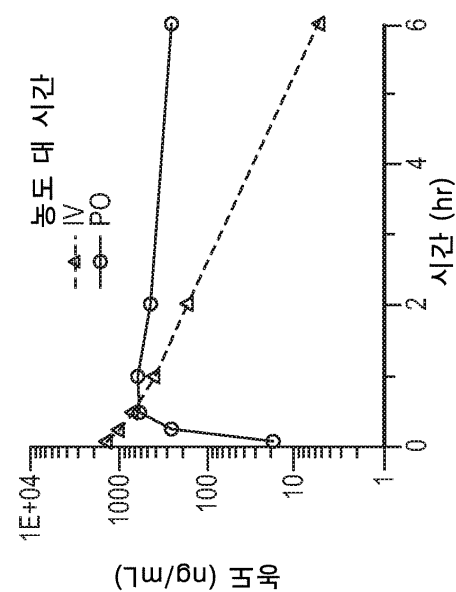
도면3



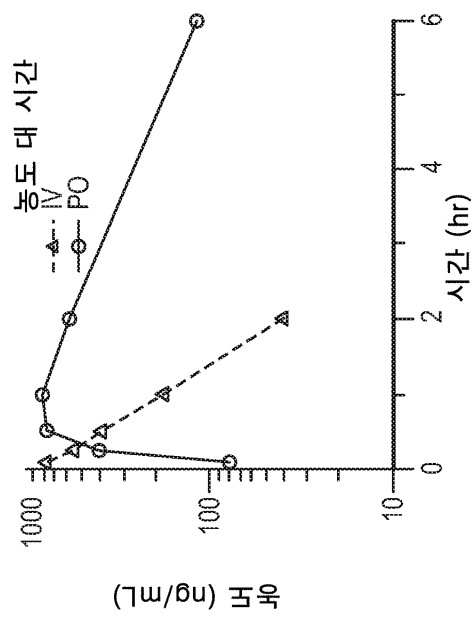
도면4



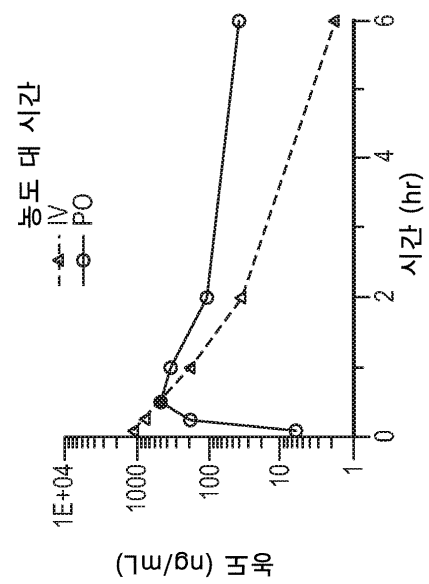
도면5



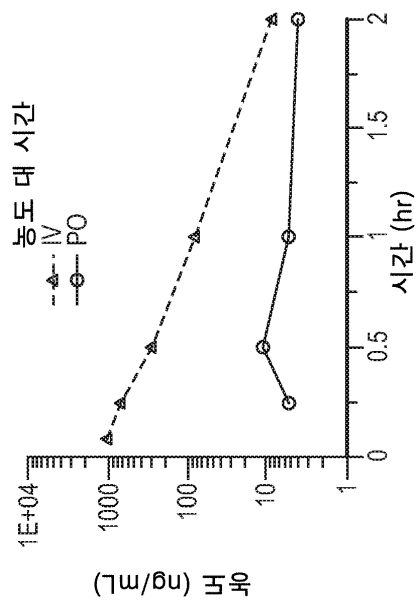
도면6



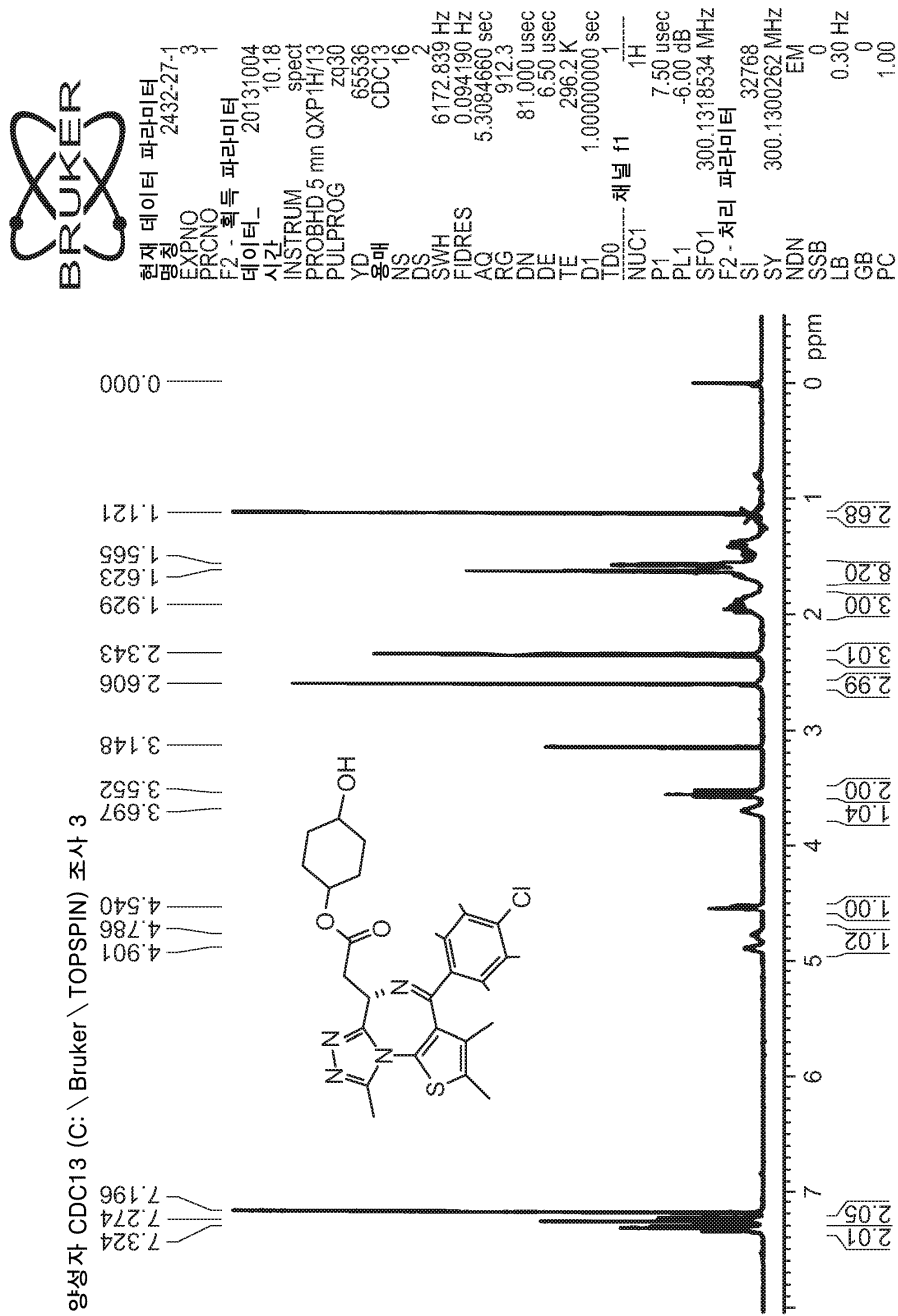
도면7



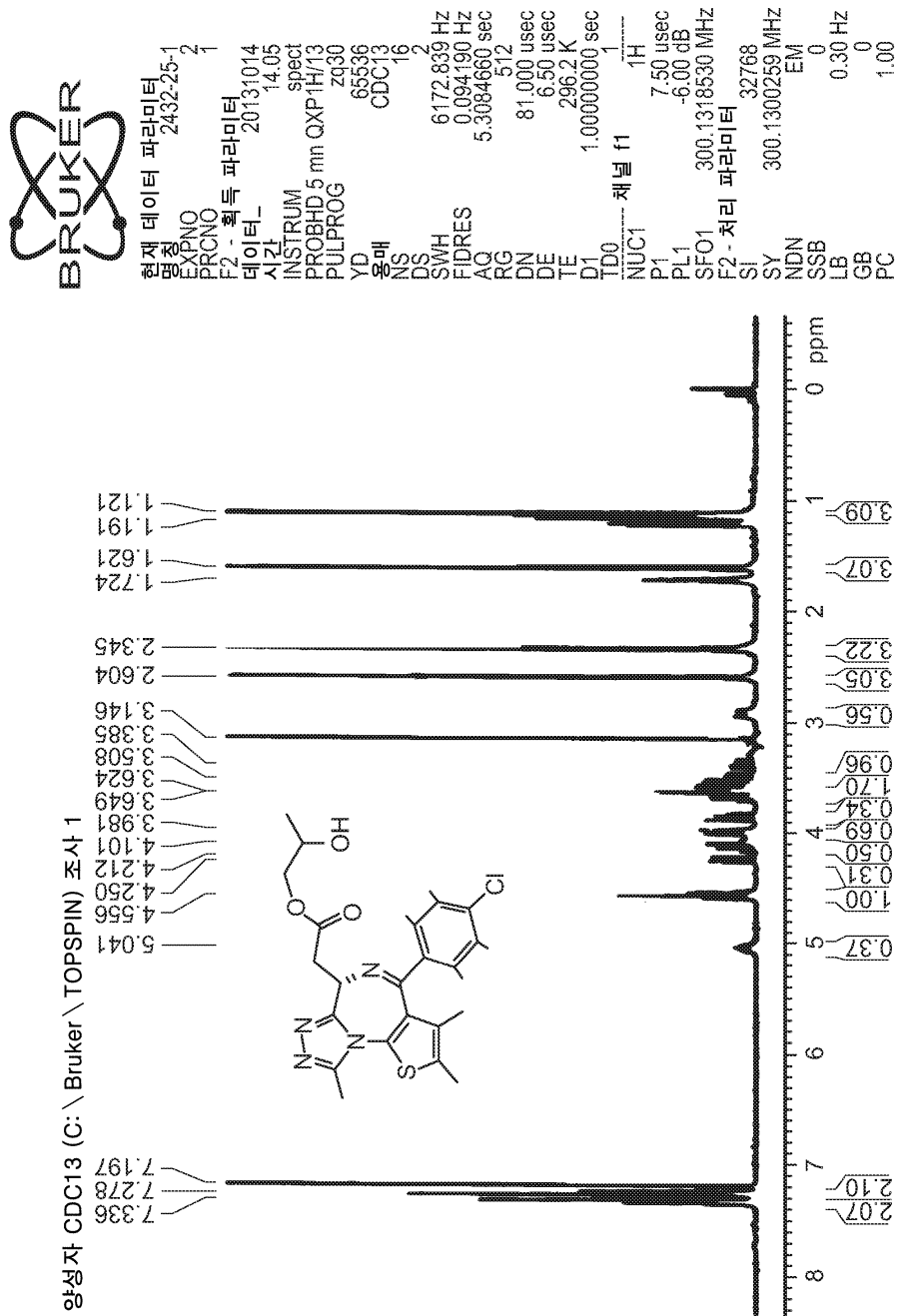
도면8



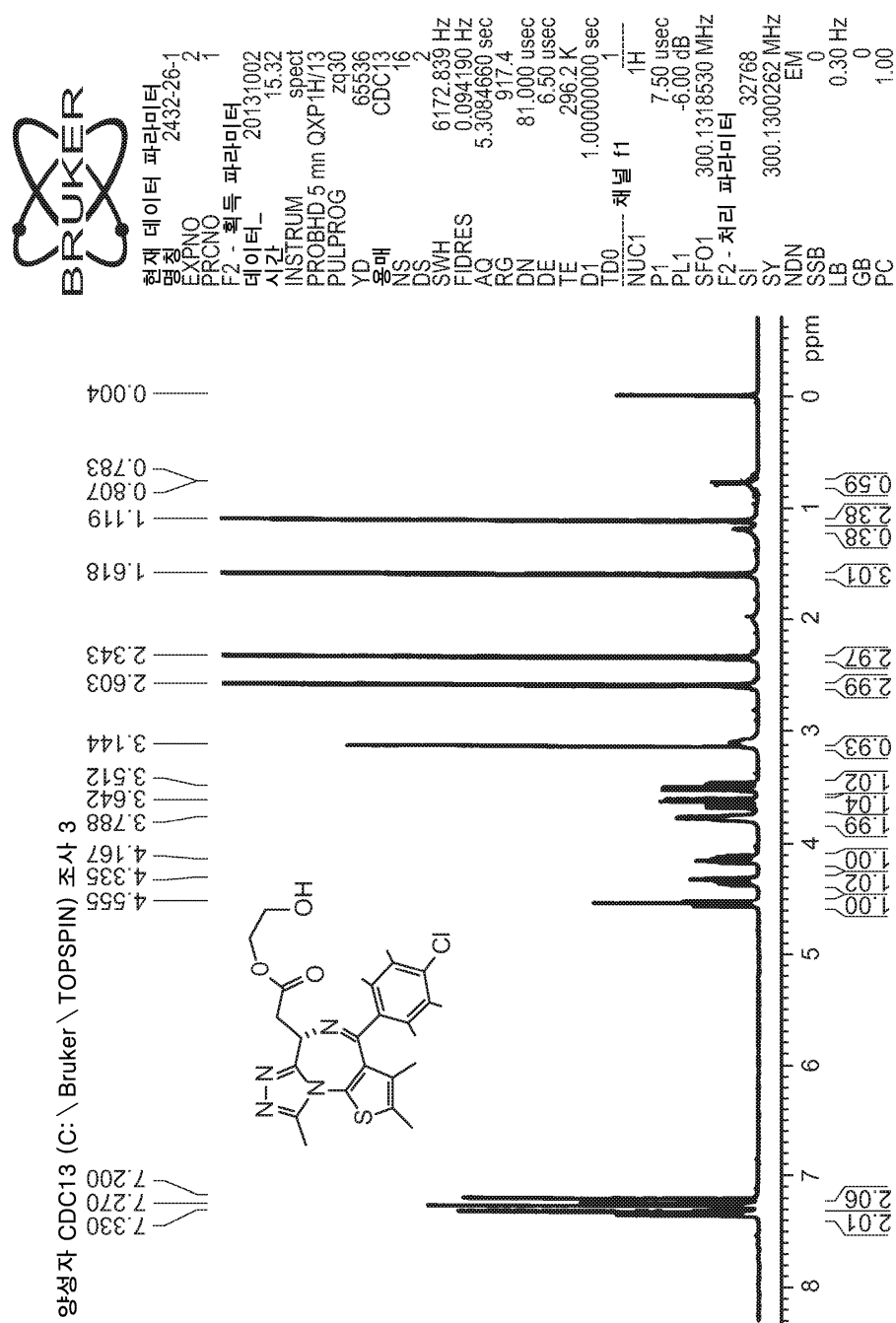
도면9



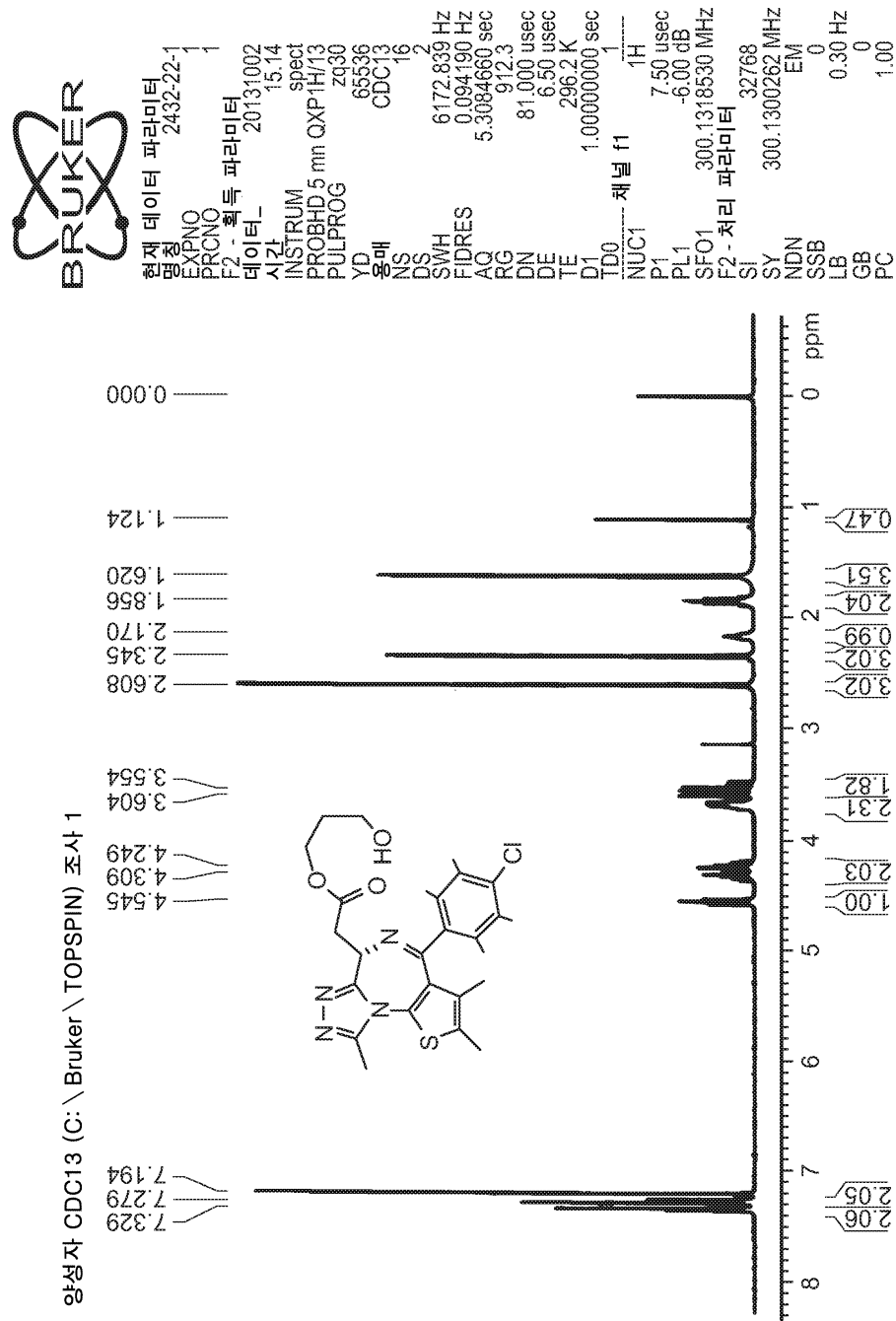
도면10



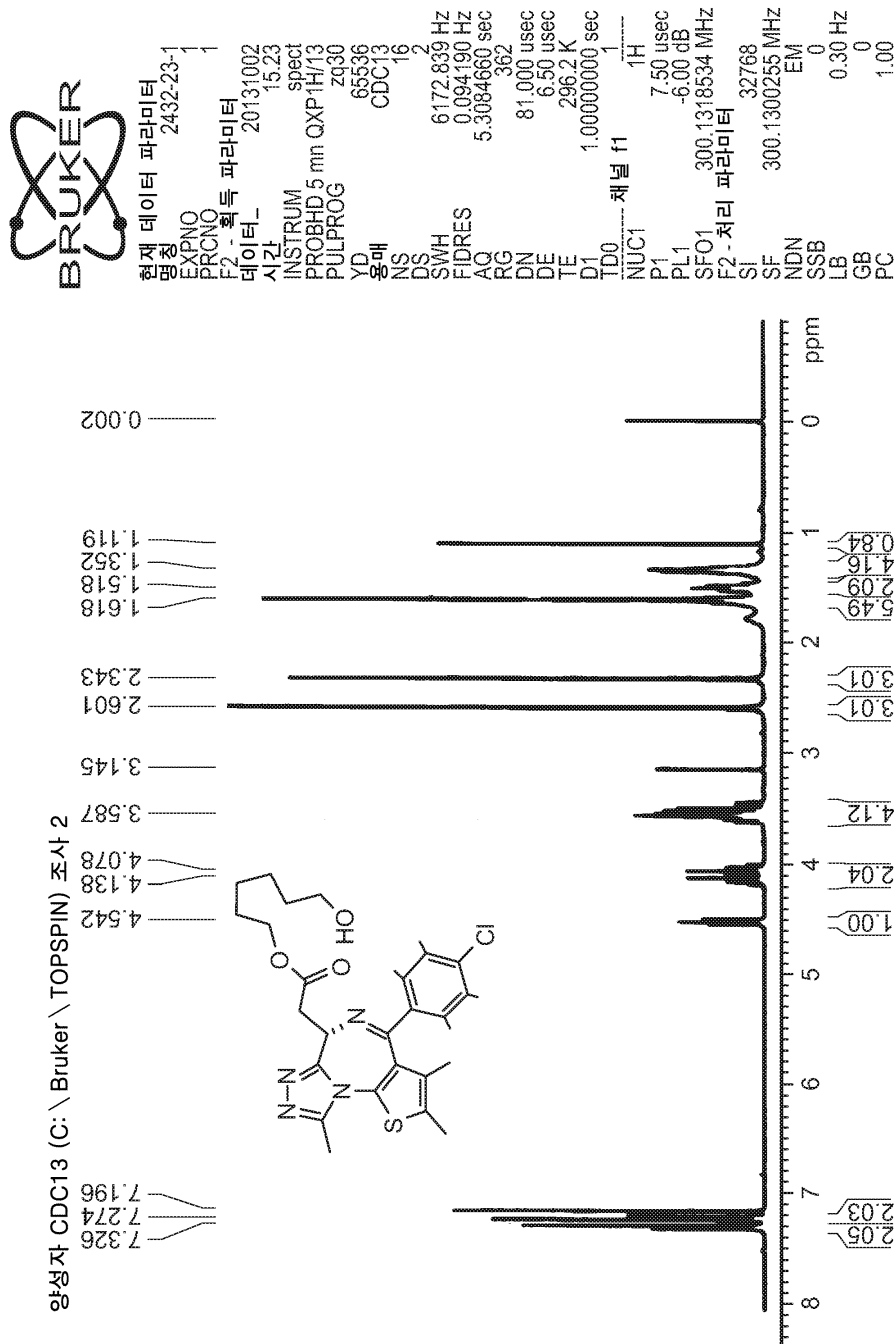
도면11



도면12



도면13



도면14

