

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6715243号
(P6715243)

(45) 発行日 令和2年7月1日(2020.7.1)

(24) 登録日 令和2年6月10日(2020.6.10)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | | |
|--------------------|------------------|--------------------|----------------|
| C07D 495/14 | (2006.01) | C07D 495/14 | C S P E |
| A61K 31/551 | (2006.01) | A61K 31/551 | |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A61P 43/00 | 1 1 1 |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P 35/00 | |
| A61P 35/02 | (2006.01) | A61P 35/02 | |

請求項の数 21 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-522518 (P2017-522518)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月27日 (2015.10.27)
 (65) 公表番号 特表2017-531688 (P2017-531688A)
 (43) 公表日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/057538
 (87) 國際公開番号 WO2016/069578
 (87) 國際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)
 審査請求日 平成30年10月10日 (2018.10.10)
 (31) 優先権主張番号 62/068, 983
 (32) 優先日 平成26年10月27日 (2014.10.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 516254348
 テンシャ セラピューティクス, インコ
ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80 サウス サンフランシスコ, エムエ
スナンバー24, ディーエヌエイ ウェイ
1
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 ランドー, スティーブン, ビー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
481 ウエルズリー, タングルウッド
ロード 44

最終頁に続く

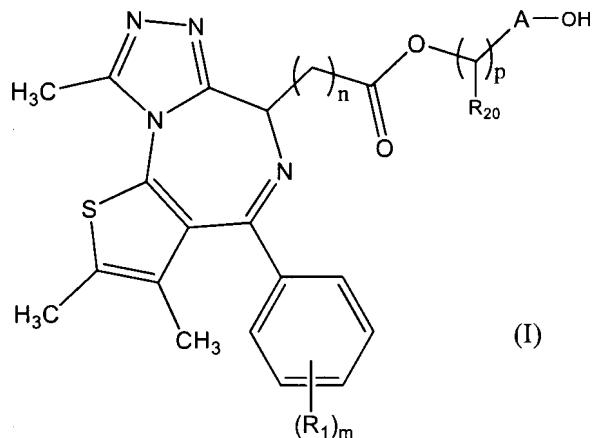
(54) 【発明の名称】プロモドメイン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I :

【化 1】



[式中、

A は、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₁₂)シクロアルキル及び(C₅ ~ C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分 A は、1 ~ 4 つの R₂基によ

り任意に置換されており、(C₅ ~ C₇)ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから独立して選択される1~5個のヘテロ原子を含む5~7員飽和脂肪族環である；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり；

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、ハロゲンであり；

R₂は、それぞれ現れるとき独立して、(C₁ ~ C₆)アルキルまたは-OHであり；nは1であり；

各m及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である】

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Aが、エチルまたはシクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物。 10

【請求項3】

R₂が、それぞれ現れるとき独立して、-OHまたはメチルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

pが0である、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

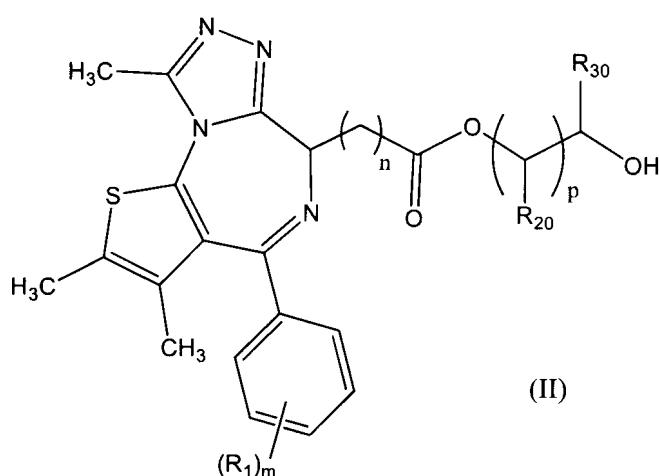
【請求項5】

mが1である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

構造式II:

【化2】



20

30

〔式中、

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、ハロゲンであり；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり；

R₃₀は、それぞれ現れるとき独立して、-Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり；

nは1であり；

各m及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である】

により表される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。 40

【請求項7】

pが1である、請求項6に記載の化合物。

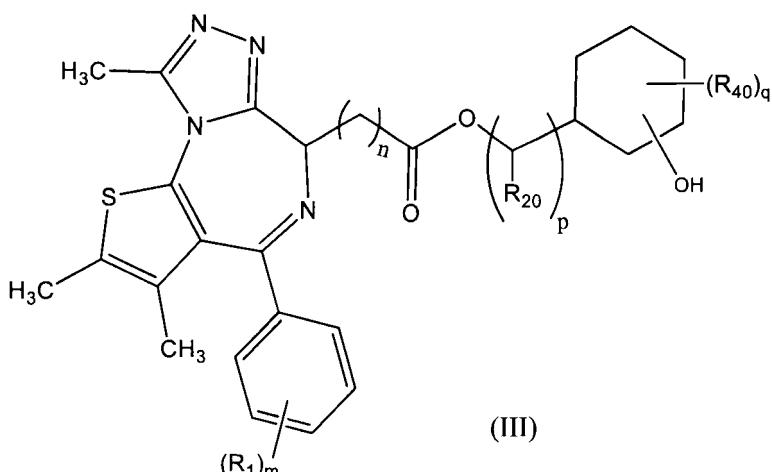
【請求項8】

mが1である、請求項6または7に記載の化合物。

【請求項9】

構造式III:

【化3】



〔式中、

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、ハロゲンであり；R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-Hまたは(C₁~C₃)アルキルであり；R₄₀は、それぞれ現れるとき独立して、-OHまたは(C₁~C₃)アルキルであり；

；

nは1であり；各q、m及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である]

により表される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

pが0である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

mが1である、請求項9または10に記載の化合物。

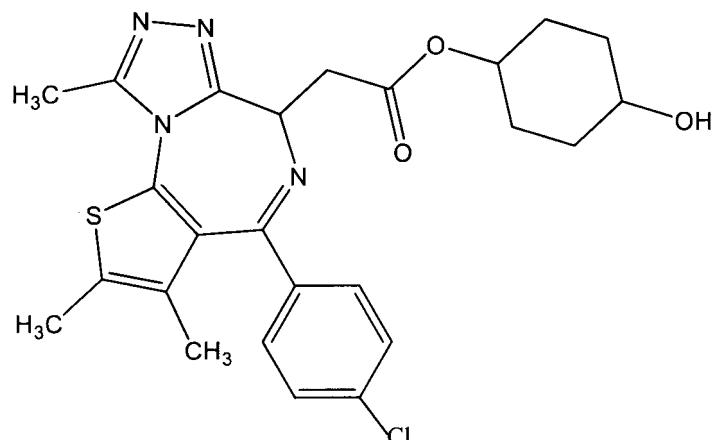
【請求項12】

以下の式：

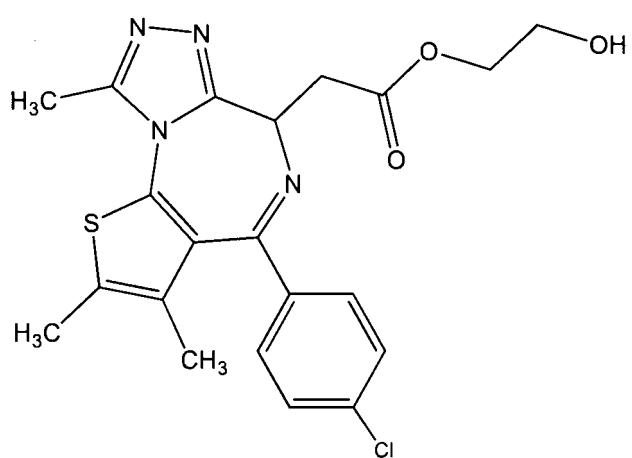
20

30

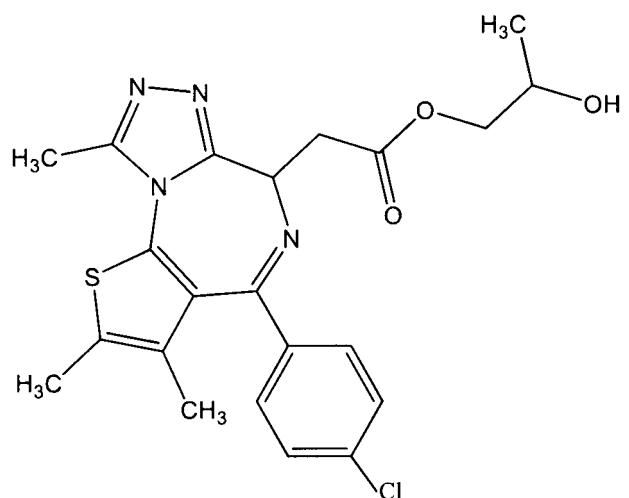
【化 4】



10



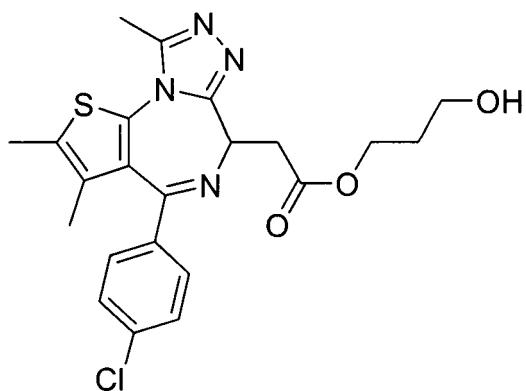
20



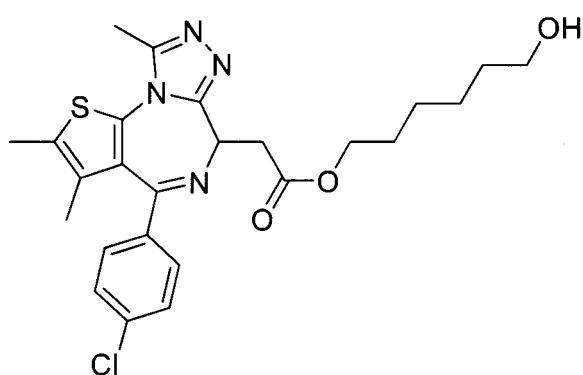
30

40

【化 5】

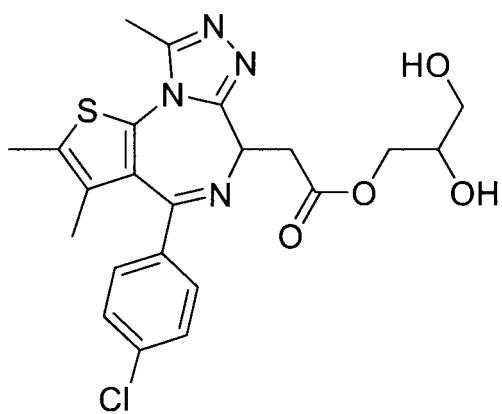


10



20

, もしくは



30

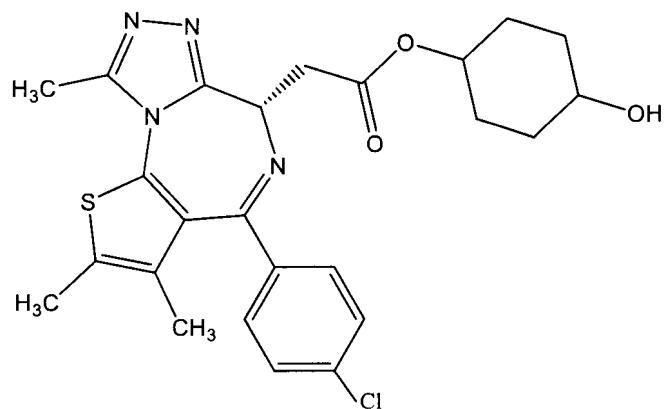
のいずれか 1 つにより表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

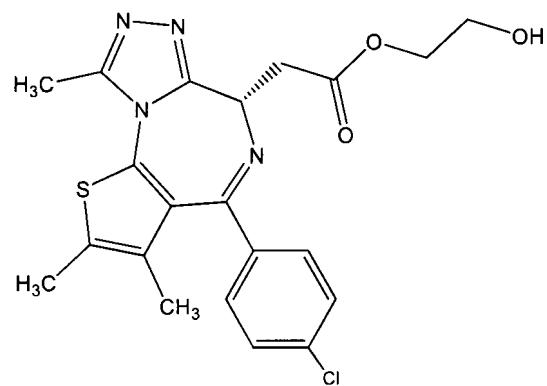
以下の式：

40

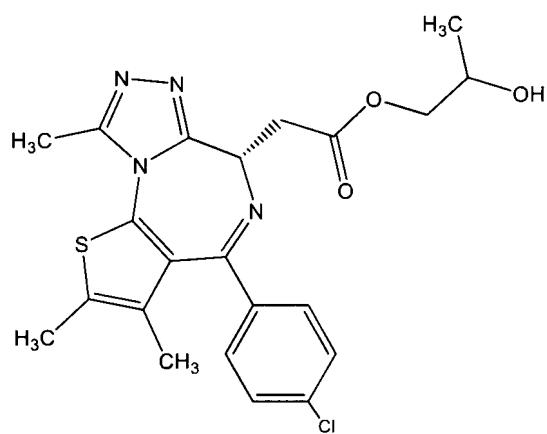
【化 6】



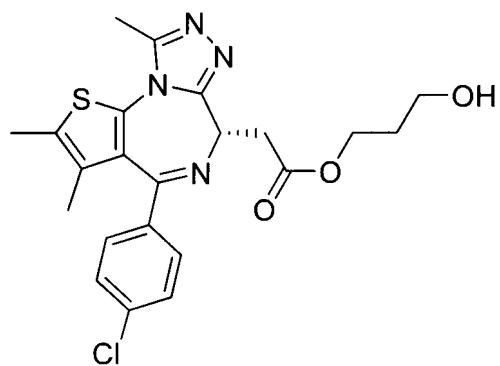
10



20

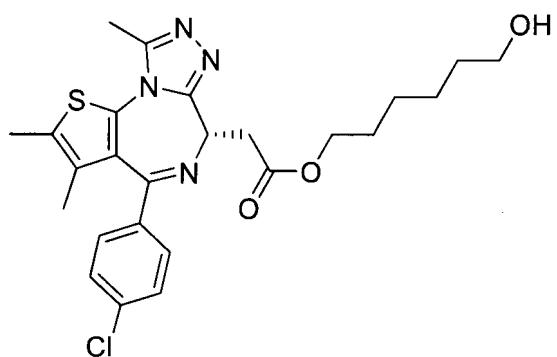


30

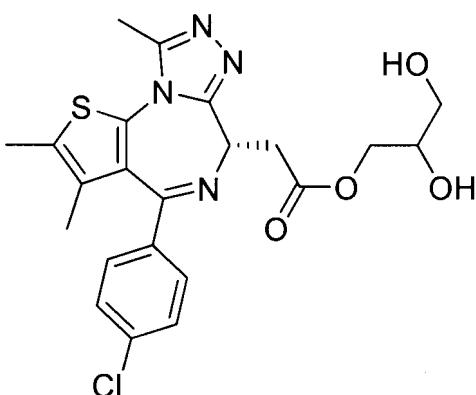


40

【化7】



, もしくは



のいずれか1つにより表される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

薬学的に許容される担体または希釈剤と、治療有効量の請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項15】

BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害の治療の必要性のある対象において前記障害を治療するための組成物であって、前記BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害が、新生物、炎症性疾患、代謝症候群、肥満症、脂肪肝、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、動脈のステント梗塞、心不全、高インスリン血症に関連する状態、悪液質、移植片対宿主病、プロモドメインに関連する感染性疾患、マラリア及びトリパノソーマ疾患から選択される、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記新生物が血液学的新生物である、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記血液学的新生物が、白血病、リンパ腫、または骨髄腫から選択される、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記白血病、リンパ腫、または骨髄腫が、急性骨髓性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓単球性白血病(CMM)、バーキットリンパ腫、MLL誘導性白血病(MLL-driven leukemia)、慢性リンパ性白血病、好酸球性白血病、毛様細胞白血病、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

10

20

30

40

50

前記新生物が、肺癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、多形神経膠芽腫、髄芽細胞腫、悪性末梢神経鞘腫、黒色腫、NUT正中癌（NUT midline carcinoma）、扁平上皮癌、またはNUT再編成に関連する任意の他の癌腫から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項20】

前記新生物がNUT正中癌である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記高インスリン血症に関連する状態が、インスリノーマ、先天性高インスリン症、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、ベックウィズ・ウィーデマン症候群及び胃バイパス術後の患者から選択される、請求項15に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014年10月27日出願の米国仮特許出願第62/068,983号の利益を主張する。上記出願の全ての教示は、参照として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ヒストンN末端鎖は、クロマチン安定性を維持し、転写制御に関連する修飾に付される。これらの修飾を最も良く特徴付けるものは、アセチル化、メチル化及びリン酸化である。それぞれの修飾には、適切な標識を付ける、またはそれを取り外す酵素が存在する。次に、これらの修飾は、転写機構により翻訳されなければならない。アセチル-リシン認識は、主に、転写因子複合体の一般的な構成要素であるプロモドメインにより媒介される。プロモドメイン及び末端外（BET）ファミリー（例えば、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDT）は、高レベルの配列保存を示す2つのN末端プロモドメイン及びタンパク質間相互作用に関与するより多様なC末端ドメインを含む、共通のドメイン構造を共有する。ヒストン修飾の異常な制御は、遺伝子活性に影響を及ぼし、腫瘍形成において役割を果たしうる。リシン側鎖アセチル化は、Hsp90、p53、STAT転写因子、コルタクチン、ベータ-カテニン及びアルファ-チューブリンが含まれるが、これらに限定されない非ヒストンタンパク質の機能においても重要な制御事象である。したがって、リシン側鎖認識の節調は、重要な表現型及び治療の効果を発生及び疾患において広範囲に発揮することが予測される。腫瘍形成に対するアセチル-リシン認識の重要性にもかかわらず、アセチル-リシン認識の調節因子は、ほとんど特定されてこなかった。

20

【発明の概要】

【0003】

下記に記載されるように、本発明は、BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療する組成物及び方法を特徴とする。特定の実施形態において、BETファミリーメンバーの調節に応答する障害には、新生物、炎症性疾患、高インスリン血症（例えば、インスリノーマ、先天性高インスリン症、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、ベックウィズ・ウィーデマン症候群及び胃バイパス術後の患者）、肥満症、脂肪肝（NAFLまたは他のもの）、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、動脈のステント梗塞、心不全、悪液質、移植片対宿主病、プロモドメインに関連する感染性疾患、寄生虫、マラリア、トリパノソーマ及び男生殖能低減の治療が含まれる。本発明の更なる使用には、臓器移植、再生医療のための細胞状態の調節（すなわち、細胞分化を促進または阻害すること）及び多能性を促進することが含まれるが、これらに限定されない。より詳細には、本発明は、アセチル-リシン及び/またはクロマチンによる、プロモドメインを含むBETファミリーの調節に応答する障害（例えば、プロモドメインと、ヒストンN末端鎖に存在するアセチル-リシン調節との交互作用を妨げるもの）を治療する組成物及び方法を提供する。

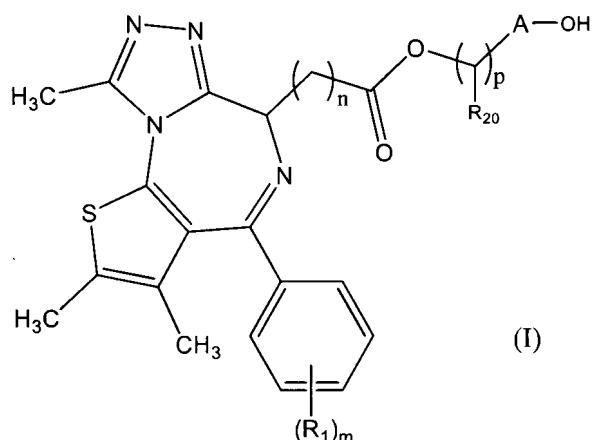
30

【0004】

1つの態様において、本発明は、構造式I：

40

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Aは、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分Aは、1～4つのR₂基により任意選択で置換されており；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁～C₃)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、または(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁～C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₄)アルキル、-C(O)O(C₁～C₄)アルキル、-OC(O)(C₁～C₄)アルキル)、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₂は、それぞれ現れるとき独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、-(C₁～C₆)アルキレン-(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₃～C₁₂)ヘテロシクロアルキル、-(C₁～C₆)アルキレン-(C₃～C₁₂)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル)、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル)、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル)、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、ハロゲン、オキソ、または-OHであり；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁～C₄)アルキルであり；

各m、n及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である。

【0005】

前述は、以下の本発明の例示的実施形態のより詳細な記載によって明白となり、同じ参照文字が異なる図面の全体にわたって同じ部分を参照している添付図面に例示されている。図面は、縮尺通りである必要はなく、強調は、むしろ本発明の例示的実施形態に置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】化合物1、3、4及び5のBRD4(1)結合活性のグラフを示す。

【図2】化合物2、化合物7及び陽性対照である(S)-JQ1のBRD4(1)結合活性のグラフを示す。

【図3】化合物1、3、4及び5のBRD4(2)結合活性のグラフを示す。

【図4】化合物2、化合物7及び陽性対照である(S)-JQ1のBRD4(2)結合活性のグラフを示す。

【図5】雄Sprague-Dawleyラットへの化合物1の静脈内及び経口投与後の

40

50

、両方の時間に対する化合物1の血漿濃度を示すグラフである。

【図6】雄Sprague-Dawleyラットへの化合物2の静脈内及び経口投与後の、両方の時間に対する化合物2の血漿濃度を示すグラフである。

【図7】雄Sprague-Dawleyラットへの化合物4の静脈内及び経口投与後の、両方の時間に対する化合物4の血漿濃度を示すグラフである。

【図8】雄Sprague-Dawleyラットへの化合物5の静脈内及び経口投与後の、両方の時間に対する化合物5の血漿濃度を示すグラフである。

【図9】 CDCl_3 における化合物1の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図10】 CDCl_3 における化合物2の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図11】 CDCl_3 における化合物3の ^1H -NMRスペクトルを示す。

10

【図12】 CDCl_3 における化合物4の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図13】 CDCl_3 における化合物5の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図14】 CDCl_3 における化合物6の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図15】 CDCl_3 における化合物7の ^1H -NMRスペクトルを示す

【発明を実施するための形態】

【0007】

定義

「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する、任意選択で置換されている飽和脂肪族分岐鎖または直鎖一価炭化水素ラジカルを意味する。したがって、「(C₁ ~ C₆)アルキル」は、直鎖または分岐鎖の配置で1 ~ 6個の炭素原子を有するラジカルを意味する。

20

「(C₁ ~ C₆)アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル(または*i*-プロピル)、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが含まれる。用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アラルキル」、「アルコキシアルキル」、「アルキルアミン」、「ジアルキルアミン」、「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「アルコキシカルボニル」などは、単独で、または大きな部分の一部として使用され、1 ~ 12個の炭素原子を含有する直鎖状及び分岐鎖状飽和鎖の両方が含まれる。

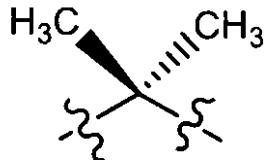
【0008】

「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する、任意選択で置換されている飽和脂肪族分岐鎖または直鎖二価炭化水素ラジカルを意味する。したがって、「(C₁ ~ C₆)アルキレン」は、直鎖配列で1 ~ 6個の炭素原子を有する二価飽和脂肪族ラジカル、例えば

30

、-[CH₂]_n-を意味し、ここでnは、1 ~ 6の整数である。「(C₁ ~ C₆)アルキレン」には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレンが含まれる。あるいは、「(C₁ ~ C₆)アルキレン」は、分岐鎖の配置で1 ~ 6個の炭素原子を有する二価飽和ラジカル、例えば、-[CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH(C₃H₆)]-、-[CH₂CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂]-、-[CH₂C(CH₃)₂CH(C₃H₆)]-などを意味する。特定の分岐鎖C₃-アルキレンは、

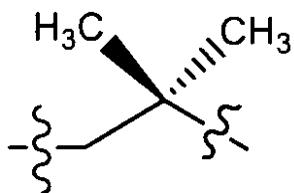
【化2】



40

であり、特定のC₄-アルキレンは、

【化3】



である。

【0009】

構造式(I~III)の各アルキルまたはアルキレンを、1つ以上の置換基により任意選択で独立して置換することができる。 10

【0010】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含有し、かつ特定数の炭素原子を有する分岐鎖または直鎖一価炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルは、一価または多価不飽和であってもよく、EまたはZ配置で存在していてもよい。例えば、「(C₂~C₆)アルケニル」は、直鎖または分岐鎖の配置で2~6個の炭素原子を有するラジカルを意味する。

【0011】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含有し、かつ特定数の炭素原子を有する分岐鎖または直鎖一価炭化水素ラジカルを意味する。例えば、「(C₂~C₆)アルキニル」は、直鎖または分岐鎖の配置で2~6個の炭素原子を有するラジカルを意味する。 20

【0012】

「プロモドメイン」とは、アセチル化リシン残基を認識するポリペプチドの一部分を意味する。1つの実施形態において、BETファミリーメンバーポリペプチドのプロモドメインは、およそ110個のアミノ酸を含み、クロマチンと相互作用する多様なループ領域により連結されている4つのアルファヘリックスの左巻き束を含む保存折り畳みを共有する。

【0013】

「BETファミリーポリペプチド」とは、転写制御活性またはアセチル化リシン結合活性を有する、2つのプロモドメイン及び1つの末端外(E-T)ドメインまたはそのフラグメントを含むポリペプチドを意味する。例示的なBETファミリーメンバーには、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDTが含まれる。 30

【0014】

「シクロアルキル」は、飽和脂肪族環状炭化水素環を意味する。「シクロアルキル」は、3員~12員飽和脂肪族環状炭化水素環を意味する。したがって、「(C₃~C₇)シクロアルキル」は、3員~7員飽和脂肪族環状炭化水素環の炭化水素ラジカルを意味する。(C₃~C₇)シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0015】

シクロアルキル部分は、単環式、縮合二環式、架橋二環式、スピロ二環式、または多環式でありうる。例えば、単環式(C₃~C₈)シクロアルキルは、単環式環に配置された3~8個の炭素原子を有するラジカルを意味する。単環式(C₃~C₈)シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクタンが含まれるが、これらに限定されない。 40

【0016】

単環式環系は、单一の環構造を有する。これらには、特定の数の炭素原子を有する、飽和もしくは不飽和脂肪族環状炭化水素環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル)、または芳香族炭化水素環(例えば、アリール)が含まれる。単環式環系は、環構造に1~5個のヘテロ原子を任意選択で含有することができ、各へ 50

テロ原子は、O、N及びSからなる群から独立して選択される（例えば、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニルまたはヘテロアリールである）。ヘテロ原子がNである場合、1つ以上のハロゲン、=O、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどにより任意選択でそれぞれ置換されうるアルキル、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロアリール、アルキレン-ヘテロアリールにより、任意選択で置換されうる。ヘテロ原子がSである場合、任意選択で一または二原子酸素化されうる（すなわち、-S(O)-または-S(O)₂-でありうる）。
 単環式環系の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ
 、シクロヘプチル、シクロオクタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン
 、アゼパンヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセ
 パン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3
 -ジオキソラン、1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,
 3-ジチアン、1,4-ジチアン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1,1
 -ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン
 1,1-ジオキシド及びソチアゾリジン1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオ
 フェン1-オキシド、テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド、チオモルホリン1-
 オキシド、チオモルホリン1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン
 1,1-ジオキシド及びイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、ピロリジン-2-オン、
 ピペリジン-2-オン、ピペラジン-2-オン、ならびにモルホリン-2-オンが含まれ
 るが、これらに限定されない。
 10

【0017】

二環式環系は、少なくとも1個の環原子が共通している2つの環を有する。二環式環系には、縮合、架橋及びスピロ環系が含まれる。2つの環は、両方とも脂肪族（例えば、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、もしくはヘテロシクロアルキル）、両方とも芳香族（例えば、アリールもしくはヘテロアリール）、またはその組み合わせでありうる。二環式環系は、環構造に1~5個のヘテロ原子を任意選択で含有することができ、各ヘテロ原子は、O、N及びSからなる群から独立して選択される。ヘテロ原子がNである場合、1つ以上のハロゲン、=O、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどにより任意選択でそれぞれ置換されうるH、アルキル、シクロアルキル、アルキレン-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロアリール、アルキレン-ヘテロアリールにより置換されうる。ヘテロ原子がSである場合、任意選択で一または二原子酸素化されうる（すなわち、-S(O)-または-S(O)₂-でありうる）。

【0018】

縮合二環式環系は、2個の隣接環原子が共通している2つの環を有する。2つの環は、両方とも脂肪族（例えば、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、もしくはヘテロシクロアルキル）、両方とも芳香族（例えば、アリールもしくはヘテロアリール）、またはその組み合わせでありうる。例えば、第1の環はシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルでありうる。第2の環は、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルでありうる。例えば、第2の環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシリなどの(C₃~C₆)シクロアルキルでありうる。あるいは、第2の環は、アリール環（例えば、フェニル）でありうる。縮合二環式環系の例には、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、オクタヒドロ-1H-インデン、テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、インドリン、イソインドリン、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール、2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロベンゾ[d]オキサゾール、オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、オクタヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[3.1.

20

30

40

50

0] ヘキサン、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン及び5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン、ならびに2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] オキセピンが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 9 】

スピロ二環式環系は、1個の環原子のみが共通している2つの環を有する。2つの環は、両方とも脂肪族（例えば、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、もしくはヘテロシクロアルキル）、両方とも芳香族（例えば、アリールもしくはヘテロアリール）、またはその組み合わせでありうる。例えば、第1の環はシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルでありうる。第2の環は、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルでありうる。スピロ二環式環系の例には、スピロ [2 . 2] ペンタン、スピロ [2 . 3] ヘキサン、スピロ [3 . 3] ヘプタン、スピロ [2 . 4] ヘプタン、スピロ [3 . 4] オクタン、スピロ [2 . 5] オクタン、アザスピロ [4 . 4] ノナン、7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン、アザスピロ [4 . 5] デカン、8 - アザスピロ [4 . 5] デカン、アザスピロ [5 . 5] ウンデカン、3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカン及び3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカンが含まれるが、これらに限定されない。
10

【 0 0 2 0 】

架橋二環式環系は、3個以上の隣接環原子が共通している2つの環を有する。2つの環は、両方とも脂肪族（例えば、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、もしくはヘテロシクロアルキル）、両方とも芳香族（例えば、アリールもしくはヘテロアリール）、またはその組み合わせでありうる。例えば、第1の環はシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルでありうる。他方の環は、シクロアルキル、シクロアルケン、シクロアルキン、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルである。架橋二環式環系の例には、ビシクロ [1 . 1 . 0] ブタン、ビシクロ [1 . 2 . 0] ペンタン、ビシクロ [2 . 2 . 0] ヘキサン、ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン、ビシクロ [3 . 3 . 0] オクタン、ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、ビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、ビシクロ [3 . 3 . 2] デカン、ビシクロ [3 . 3 . 3] ウンデカン、アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン及びアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ならびに2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンが含まれるが、これらに限定されない。
20

【 0 0 2 1 】

多環式環系は、2つを超える環（例えば、三環式環系よりもたらされる3つの環）を有し、隣接環は、少なくとも1つの共通の環原子を有する。多環式環系には、縮合、架橋及びスピロ環系が含まれる。縮合多環式環系は、2個の隣接環原子が共通している少なくとも2つの環を有する。スピロ多環式環系は、1個の環原子のみが共通している少なくとも2つの環を有する。架橋多環式環系は、3個以上の隣接環原子が共通している少なくとも2つの環を有する。多環式環系の例には、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 0^{3 , 7}] ノナン（ノルアダマンタン）、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3 , 7}] デカン（アダマンタン）及び2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - フェナレンが含まれるが、これらに限定されない。
40

【 0 0 2 2 】

「アルコキシ」は、基 - O - R を指し、ここで R は、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、または「アルキニル」である。「C₁ ~ C₆) アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、エテノキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシなどが含まれる。

【 0 0 2 3 】

「ヒドロキシアルキル」及び「アルコキシアルキル」は、それぞれヒドロキシル及びアルコキシにより置換されているアルキル基である。

【 0 0 2 4 】

「アミノ」は - NH₂ を意味し、「アルキルアミン」及び「ジアルキルアミン」は、それぞれ - NHR 及び - N R₂ を意味し、ここで R はアルキル基である。「シクロアルキルアミン」及び「ジシクロアルキルアミン」は、それぞれ、 - NHR 及び - NR₂ を意味し、ここで R はシクロアルキル基である。「シクロアルキルアルキルアミン」は - NHR を意味し、ここで R はシクロアルキルアルキル基である。「[シクロアルキルアルキル] [アルキル] アミン」は - N(R)₂ を意味し、ここで、一方の R はシクロアルキルアルキルであり、他方の R はアルキルである。

【 0 0 2 5 】

「ヘテロ」は、環系における少なくとも 1 個の炭素原子メンバーが、N、S 及び O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子に置き換えられていることを指す。「ヘテロ」は、非環式環系における少なくとも 1 個の炭素原子メンバーの置き換えも指す。ヘテロ環系またはヘテロ非環式系は、ヘテロ原子により置き換えられている 1、2、3、4、または 5 個の炭素原子メンバーを有していてもよい。10

【 0 0 2 6 】

「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、または S から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個のヘテロ原子を含有する環状 4 員 ~ 12 員飽和脂肪族環を意味する。1 個のヘテロ原子が S である場合、任意選択で一または二原子酸素化されうる（すなわち、- S(O) - または - S(O)₂ - でありうる）。1 個のヘテロ原子が N である場合、1 つ以上のハロゲン、=O、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどにより任意選択でそれぞれ置換されうるアルキル、シクロアルキル、アルキレン - シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキレン - ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキレン - アリール、ヘテロアリール、アルキレン - ヘテロアリールにより任意選択で置換されうる。20

【 0 0 2 7 】

ヘテロシクロアルキル部分は、単環式、縮合二環式、架橋二環式、スピロ二環式、または多環式でありうる。例えば、単環式 (C₃ ~ C₈) ヘテロシクロアルキルは、単環式環に配置されている N、O、または S から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個のヘテロ原子を含有する 3 員 ~ 8 員飽和脂肪族環を意味する。単環式ヘテロシクロアルキルの例には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン 1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン 1,1-ジオキシド、イソチアゾリジン、イソチアゾリジン 1,1-ジオキシドが含まれるが、これらに限定されない。30

【 0 0 2 8 】

「ハロゲン」は、本明細書に使用されるとき、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【 0 0 2 9 】

ハロアルキル及びハロシクロアルキルには、一、多及びペルハロ置換アルキルまたはシクロアルキル基が含まれ、ここで各ハロゲンは、フッ素、塩素及び臭素から独立して選択される。40

【 0 0 3 0 】

「ハロアルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合しているアルキルラジカルを意味し、ここでアルキル鎖は、1 つ以上のハロゲンにより置換されている。

【 0 0 3 1 】

「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において交換可能に使用され、それぞれフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【 0 0 3 2 】

「フルオロ」は - F を意味する。

【 0 0 3 3 】

本明細書に使用されるとき、フルオロ置換 (C₁ ~ C₄) アルキルは、1 つ以上の - F

50

基により置換されている（C₁～C₄）アルキルを意味する。フルオロ置換（C₁～C₄）アルキルの例には、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂H、-CH₂CH₂F及び-CH₂CH₂CF₃が含まれるが、これらに限定されない。

【0034】

「天然に生じるアミノ酸側鎖部分」は、天然のアミノ酸に存在する任意のアミノ酸側鎖部分を指す。

【0035】

「プロモドメイン」とは、アセチル化リシン残基を認識するポリペプチドの一部分を意味する。1つの実施形態において、BETファミリーメンバーポリペプチドのプロモドメインは、およそ110個のアミノ酸を含み、クロマチンと相互作用する多様なループ領域により連結されている4つのアルファヘリックスの左巻き束を含む保存折り畳みを共有する。10

【0036】

「BETファミリーポリペプチド」は、転写制御活性またはアセチル化リシン結合活性を有する、2つのプロモドメイン及び1つの末端外（ET）ドメインまたはそのフラグメントを含むポリペプチドを意味する。例示的なBETファミリーメンバーには、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDTが含まれる。

【0037】

用語「薬学的に許容される塩」は、アミノ官能基などの塩基性官能基を有する、本明細書に開示されている化合物または本明細書に記載されている任意の他の化合物（例えば、式I～IIIの化合物）及び薬学的許容される無機または有機酸から調製される塩も指す。例えば、アミンまたは他の塩基性基を含有する本発明の化合物の酸塩は、化合物を適切な有機または無機酸と反応させて、薬学的に許容されるアニオン塩形態をもたらすことによって得ることができる。アニオン塩の例には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラー、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩（edisylate）、エストル酸塩（estolate）、エシル酸塩（esylate）、フマル酸塩、グリセブト酸塩（glyceptate）、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycolylarsanilate）、ヘキシルレソルシン酸塩（hexylresorcinate）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩（hydroxynaphthoate）、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルスルホン酸塩、粘液酸塩（mucate）、ナプシル酸塩（napsylate）、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクト酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリル酸塩（tosylate）及びトリエチオジド塩（triethiodide salt）が含まれる。20

【0038】

用語「薬学的に許容される塩」は、カルボン酸官能基などの酸性官能基を有する、本明細書に開示されている化合物（例えば、式I～IIIの化合物）または本明細書に記載されている任意の他の化合物及び薬学的許容される無機または有機塩基から調製される塩も指す。40

【0039】

カルボン酸または他の酸性官能基を含有する本発明の方法に使用される化合物の塩は、適切な塩基との反応によって調製することができる。そのような薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるカチオンをもたらす塩基によって作製することができ、アルカリ金属塩（とりわけ、ナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属塩（とりわけ、カルシウム及びマグネシウム）、アルミニウム塩、ならびにアンモニウム塩が含まれ、また、塩は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエ50

チルアミン、ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、トリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、N , N' - ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、N - メチルグルカミン、コリジン、キニーネ、キノリン、ならびにリシン及びアルギニンなどの塩基性アミノ酸など、生理学的に許容される有機塩基から作製することができる。

【 0 0 4 0 】

本発明には、本明細書に開示されている化合物の様々な異性体及びその混合物も含まれる。本発明の特定の化合物は、様々な立体異性体形態で存在することができる。立体異性体は、空間配置のみが異なる化合物である。鏡像異性体は、最も一般的には、キラル中心として作用する 1 個の不斉置換炭素原子を含有するので、鏡像を重ね合わせることができない一対の立体異性体である。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、かつ重ね合わせることができない一対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には 2 個以上の不斉置換炭素原子を含有するので、鏡像として関連しない立体異性体である。「R」及び「S」は、1 個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の立体配置を表す。キラル中心が R または S と定義されない場合、純粋な鏡像異性体であるか、または両方の立体配置が存在する混合物である。

【 0 0 4 1 】

「ラセミ化合物」または「ラセミ混合物」は、等モル量の 2 つの鏡像異性体の化合物を意味し、そのような混合物は、光学活性を示さない（すなわち、偏光面で旋回しない）。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、異性体特異的合成により、または異性体混合物を分割することによって、個別の異性体に調製することができる。従来の分割技術には、光学活性酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて、遊離塩基を分別結晶及び再生すること）、光学活性アミンを使用して、異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて、遊離酸を分別結晶及び再生すること）、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを使用して異性体対の各異性体のエステルもしくはアミドを形成すること（続いて、クロマトグラフィーにより分離し、キラル補助剤を除去すること）、または様々な周知のクロマトグラフィー法を使用して、出発材料もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物を分析することが含まれる。

【 0 0 4 3 】

開示されている化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、他の立体異性体に対して少なくとも 60 重量 % 、 70 重量 % 、 80 重量 % 、 90 重量 % 、 99 重量 % 、または 99.9 重量 % の純度がある。単一の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、少なくとも 60 重量 % 、 70 重量 % 、 80 重量 % 、 90 重量 % 、 99 重量 % 、または 99.9 重量 % の光学純度がある。光学純度の重量 % は、存在する鏡像異性体の重量を、存在する鏡像異性体の重量と光学異性体の重量を合わせたもので割った率である。

【 0 0 4 4 】

本明細書において使用されるとき、用語「互変異性体」は、いくつかの場合では単結合及び隣接する二重結合の交換を伴って水素原子またはプロトンが反応において移動する互変異性化により容易に相互変換される、有機分子の異性体を指す。

【 0 0 4 5 】

変数の値及び代替値

本発明は、式 (I ~ I I I) により表される化合物またはその薬学的に許容される塩である。式 (I ~ I I I) 、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容される塩における及び本明細書に記載されているそれぞれの実施形態における変数の値及び代替値が、以下の段落に提示される。本発明は、本明細書に定義されている置換値（すなわち、R₁ 、 R₂ 、 R₂₀ など）の全ての組み合わせを包含することが理解される。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

Aは、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分Aは、1～4つのR₂基により任意選択で置換されている。

【0047】

あるいは、Aは、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分Aは、1～4つのR₂基により任意選択で置換されている。別の代替案において、Aは、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。更に、Aは、エチルまたはシクロヘキシルである。

【0048】

R₁は、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁～C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₄)アルキル、-C(O)O(C₁～C₄)アルキル、-OC(O)(C₁～C₄)アルキル)、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル及び(C₅～C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【0049】

あるいは、R₁は、-OH、ハロゲン、(C₁～C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₄)アルキル、-C(O)O(C₁～C₄)アルキル、-OC(O)(C₁～C₄)アルキル)及び(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択される。更に、R₁は、-OH、ハロゲン、(C₁～C₄)アルコキシ及び(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択される。あるいは、R₁は、ハロゲン及び(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択される。別の代替案において、R₁は、-F、-Cl、-Br、または-Iからなる群から選択される。

【0050】

R₂は、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、-(C₁～C₆)アルキレン-(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₃～C₁₂)ヘテロシクロアルキル、-(C₁～C₆)アルキレン-(C₃～C₁₂)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル)、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル)、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル)、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、ハロゲン、オキソ、または-OHである。

【0051】

あるいは、R₂は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル)、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル)、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル)、ハロゲン、オキソ、または-OHである。更に、R₂は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロゲン、オキソ、または-OHである。

【0052】

R₃は、Hまたは(C₁～C₄)アルキルである。あるいは、R₃は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0053】

R₄は、Hまたは(C₁～C₄)アルキルである。あるいは、R₄は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0054】

10

20

30

40

50

R_5 は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_5 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0055】

R_6 は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_6 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0056】

R_7 は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_7 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。
10

【0057】

R_8 は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_8 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0058】

R_9 は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_9 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0059】

R_{10} は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_{10} は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。
20

【0060】

R_{11} は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_{11} は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0061】

R_{12} は、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルである。あるいは、 R_{12} は、H、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。
30

【0062】

R_{20} は、-H、-OH、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル、または($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルである。あるいは、 R_{20} は、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に、 R_{20} は、H、メチル、エチル、プロピル、またはイソ-プロピルである。

【0063】

R_{30} は、-H、-OH、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル、または($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルである。あるいは、 R_{30} は、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に、 R_{30} は、H、メチル、エチル、プロピル、またはイソ-プロピルである。
40

【0064】

R_{40} は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル、または($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルである。 R_{40} は、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に、 R_{40} は、H、メチル、エチル、プロピル、またはイソ-プロピルである。

【0065】

mは、0、1、2、3、または4である。あるいは、mは、0、1、または2である。更に、mは、1または2である。あるいは、mは1である。

【0066】

10

20

30

40

50

nは、0、1、2、3、または4である。あるいは、nは、0、1、または2である。
更に、nは、0または1である。あるいは、nは1である。

【0067】

pは、0、1、2、3、または4である。あるいは、pは、0、1、または2である。
更に、pは、0または1である。

【0068】

qは、0、1、2、3、または4である。あるいは、qは、0、1、または2である。
更に、qは、0または1である。

【0069】

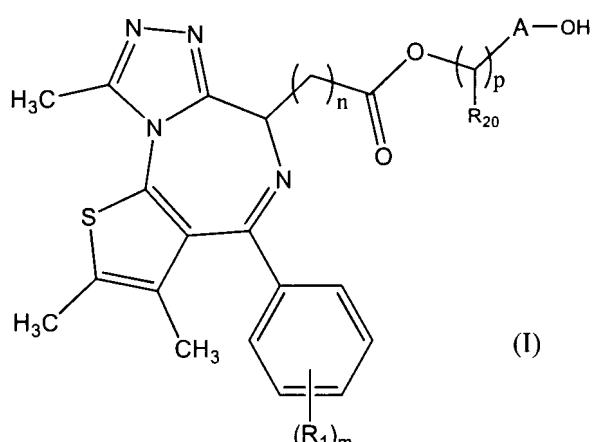
本発明の例示的実施形態の記載が以下に続く。

10

【0070】

本発明の第1の実施形態は、構造式I:

【化4】



20

の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象とし、式中、

Aは、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル及び(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分Aは、1~4つのR₂基により任意選択で置換されており；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁~C₃)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、または(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁~C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)O(C₁~C₄)アルキル、-OC(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル及び(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₂は、それぞれ現れるとき独立して、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、ハロ(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキレン-(C₃~C₁₂)シクロアルキル、(C₃~C₁₂)ヘテロシクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキレン-(C₃~C₁₂)ヘテロシクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、-C(O)(C₁~C₆)アルキル)、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル)、-OC(O)(C₁~C₆)アルキル)、-C(O)NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、ハロゲン、オキソ、または-OHであり；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり；

各m、n及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である。

【0071】

第1の実施形態の第1の態様において、Aは、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₁

50

₂) シクロアルキル、または(C₅ ~ C₇)ヘテロシクロアルキルである。

【0072】

第1の実施形態の第2の態様において、Aは、エチルまたはシクロヘキシルである。

【0073】

第1の実施形態の第3の態様において、R₂は、-OHまたは(C₁ ~ C₆)アルキルである。第3の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1または第2の態様に記載されているものと同様である。

【0074】

第1の実施形態の第4の態様において、R₂は、-OHまたはメチルである。第3の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1または第2の態様に記載されたとおりである。10

【0075】

第1の実施形態の第5の態様において、R₁は、-F、-Cl、-Br、または-Iである。第5の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1、第2、第3、もしくは第4の態様、または第3もしくは第4の態様の任意の特定例のとおりである。

【0076】

第1の実施形態の第6の態様において、R₂₀は、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルである。第6の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1、第2、第3、第4、もしくは第5の態様、または第3、第4、第5、もしくは第5の態様の任意の特定例のとおりである。20

【0077】

第1の実施形態の第7の態様において、pは0である。第7の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1、第2、第3、第4、第5、もしくは第6の態様、または第3、第4、第5、もしくは第6の態様の任意の特定例のとおりである。

【0078】

第1の実施形態の第8の態様において、mは1である。第8の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1、第2、第3、第4、第5、第6、もしくは第7の態様、または第3、第4、第5、第6、もしくは第7の態様の任意の特定例のとおりである。30

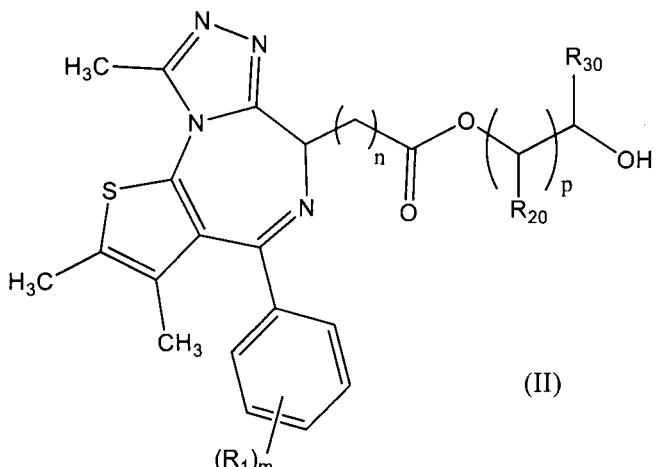
【0079】

第1の実施形態の第9の態様において、nは1である。第9の態様の特定の例において、残りの変数は、第1の実施形態の第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、もしくは第8の態様、または第3、第4、第5、第6、第7、もしくは第8の態様の任意の特定例のとおりである。

【0080】

第2の実施形態において、本発明は、構造式II:

【化5】



の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象とし、式中、

R_1 は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、-C(O)($C_1 \sim C_4$)アルキル、-C(O)O($C_1 \sim C_4$)アルキル、-OC(O)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル及び($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、Hまたは($C_1 \sim C_4$)アルキルであり；

R_{20} は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル、または($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルであり；

R_{30} は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)シクロアルキル、または($C_5 \sim C_7$)ヘテロシクロアルキルであり；

各m、n及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である。

【0081】

第2の実施形態の第1の態様において、 R_1 は、-F、-Cl、-Br、または-Iである。

【0082】

第2の実施形態の第2の態様において、 R_{20} は、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルである。第2の態様の特定の例において、残りの変数は、第2の実施形態の第1の態様に記載されたとおりである。

【0083】

第2の実施形態の第3の態様において、 R_{30} は、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルである。第3の態様の特定の例において、残りの変数は、第2の実施形態の第1もしくは第2の態様、または第2の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0084】

第2の実施形態の第4の態様において、pは1である。第4の態様の特定の例において、残りの変数は、第2の実施形態の第1、第2、もしくは第3の態様、または第2もしくは第3の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0085】

第2の実施形態の第5の態様において、mは1である。第5の態様の特定の例において、残りの変数は、第2の実施形態の第1、第2、第3、もしくは第4の態様、また第2、は第3もしくは第4の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0086】

第2の実施形態の第6の態様において、nは1である。第6の態様の特定の例において、残りの変数は、第2の実施形態の第1、第2、第3、第4、もしくは第5の態様、または第2、第3、第4、もしくは第5の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

10

20

30

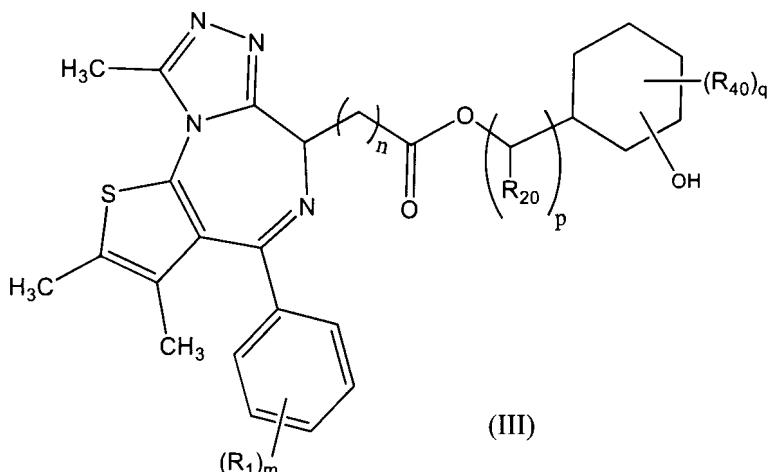
40

50

【0087】

第3の実施形態において、本発明は、構造式III：

【化6】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象とし、式中、

R₁は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁~C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)O(C₁~C₄)アルキル、-OC(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル及び(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁~C₃)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、または(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

R₄₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁~C₃)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、または(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

各q、m、n及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である。

【0088】

30

第3の実施形態の第1の態様において、R₁は、-F、-Cl、-Br、または-Iである。

【0089】

第3の実施形態の第2の態様において、R₂₀は、Hまたは(C₁~C₃)アルキルである。第2の態様の特定の例において、残りの変数は、第3の実施形態の第1の態様に記載されたとおりである。

【0090】

40

第3の実施形態の第3の態様において、R₄₀は、Hまたは(C₁~C₃)アルキルである。第3の態様の特定の例において、残りの変数は、第3の実施形態の第1もしくは第2の態様、または第2の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0091】

第3の実施形態の第4の態様において、pは0である。第4の態様の特定の例において、残りの変数は、第3の実施形態の第1、第2、もしくは第3の態様、または第2もしくは第3の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0092】

第3の実施形態の第5の態様において、mは1である。第5の態様の特定の例において、残りの変数は、第3の実施形態の第1、第2、第3、もしくは第4の態様、または第2、第3もしくは第4の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0093】

第3の実施形態の第6の態様において、nは1である。第6の態様の特定の例において

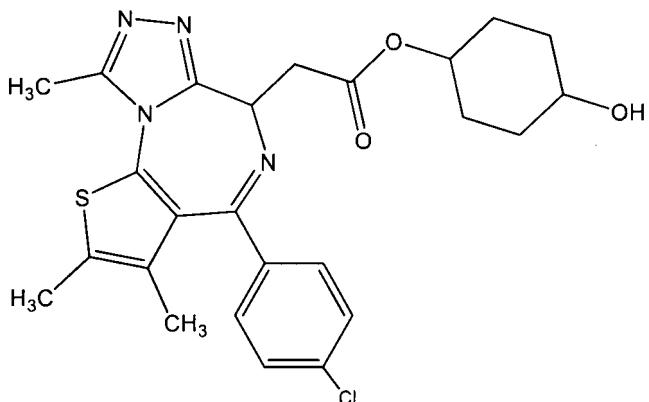
50

、残りの変数は、第3の実施形態の第1、第2、第3、第4、もしくは第5の態様、または第2、第3、第4、もしくは第5の態様の任意の特定例に記載されたとおりである。

【0094】

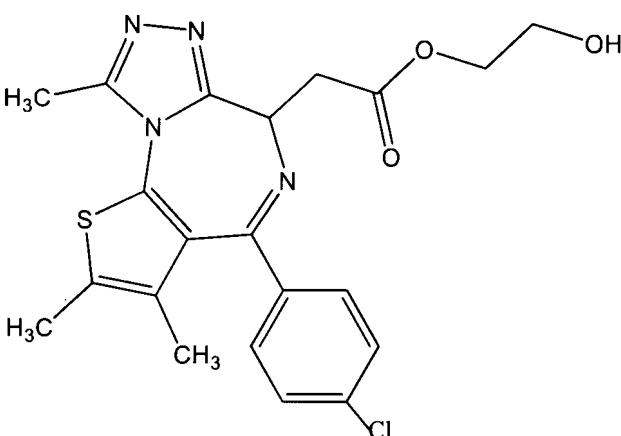
別の態様において、本発明は、以下の式：

【化7】



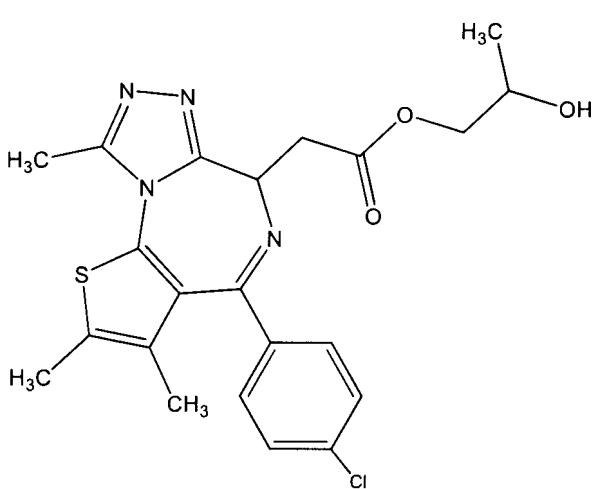
10

【化8】

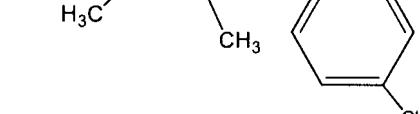


20

もしくは



30



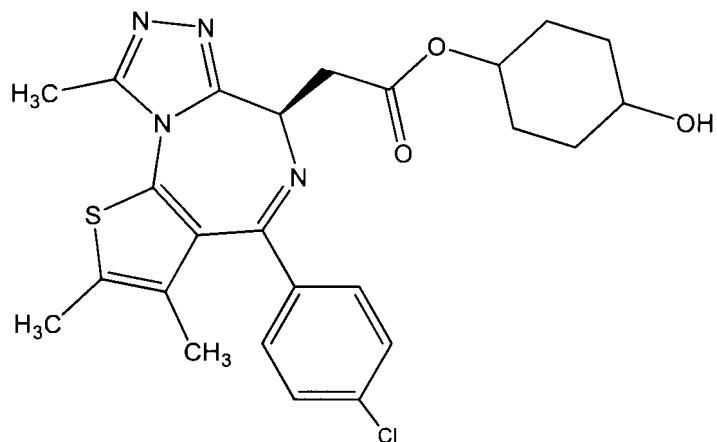
40

のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0095】

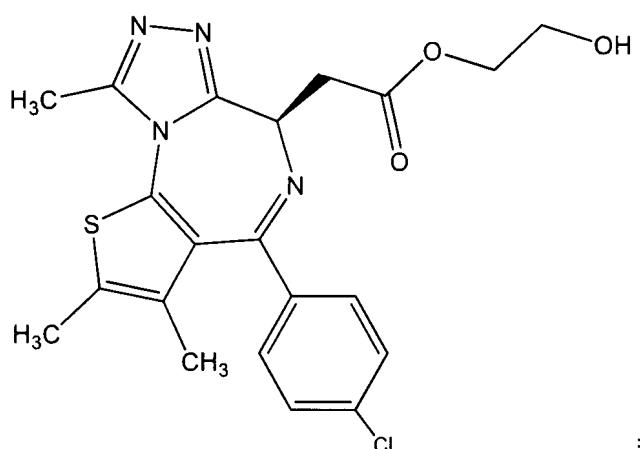
別の態様において、本発明は、以下の式：

【化 9】



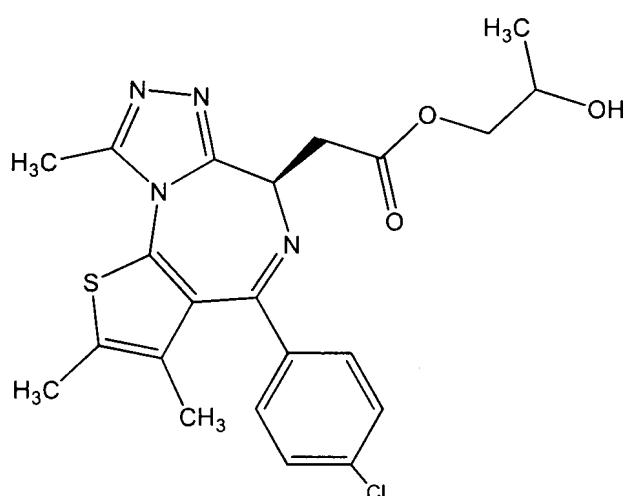
10

【化 10】



20

もしくは



30

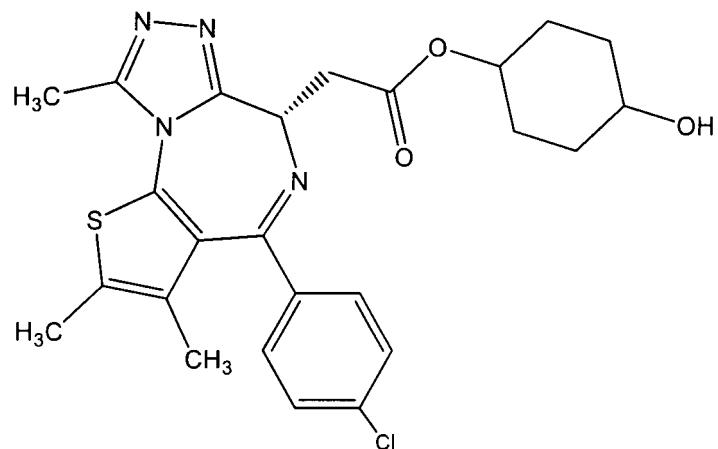
40

のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0096】

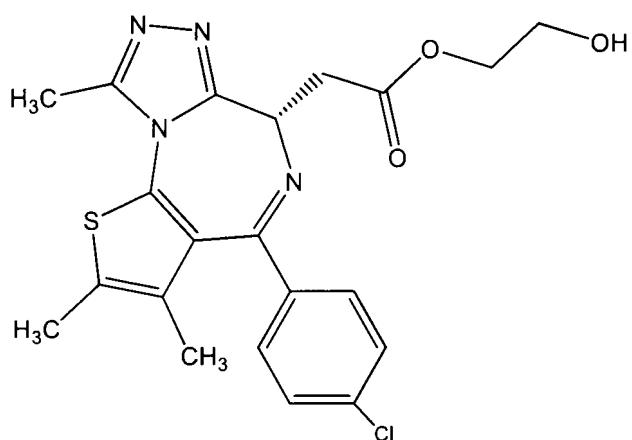
別の態様において、本発明は、以下の式：

【化11】



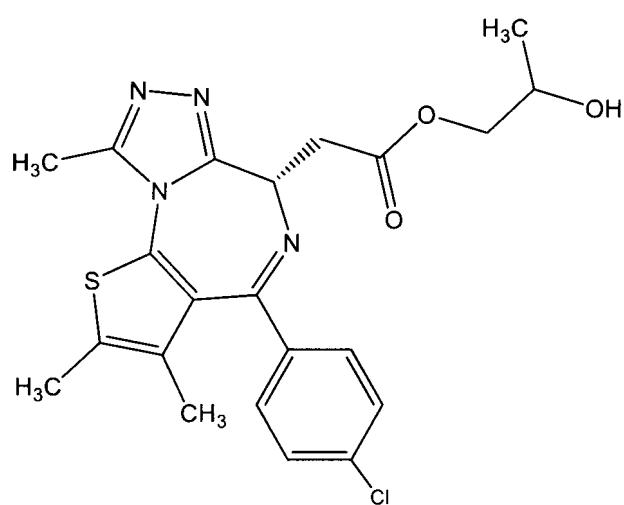
10

【化12】



20

もしくは



30

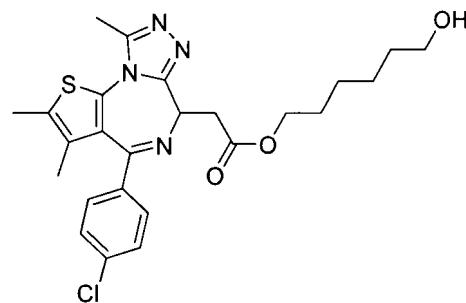
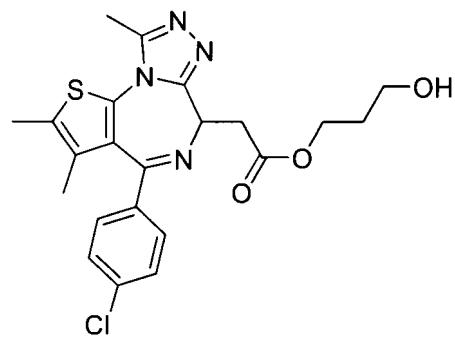
40

のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

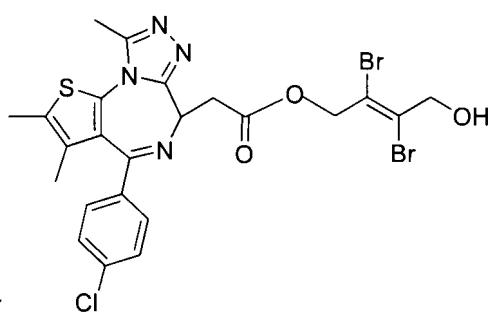
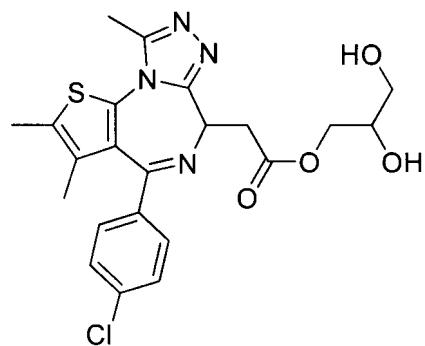
【0097】

別の態様において、本発明は、以下の式：

【化13】



10



もしくは

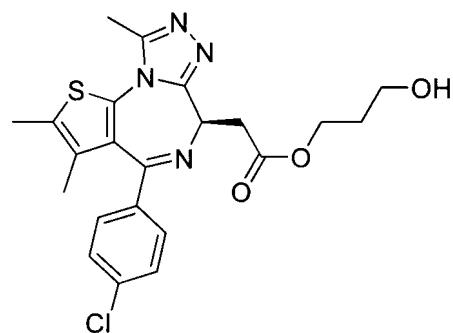
20

のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

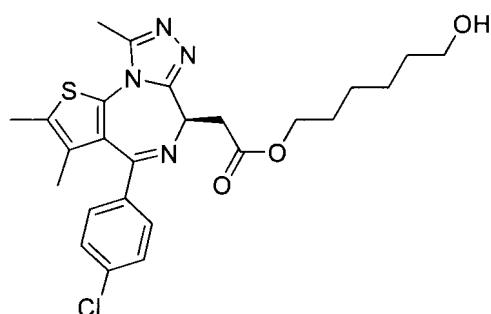
【0098】

別の態様において、本発明は、以下の式：

【化14】

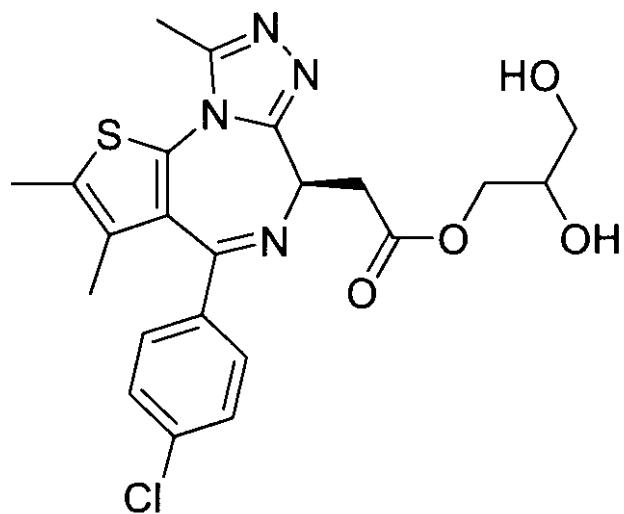


30

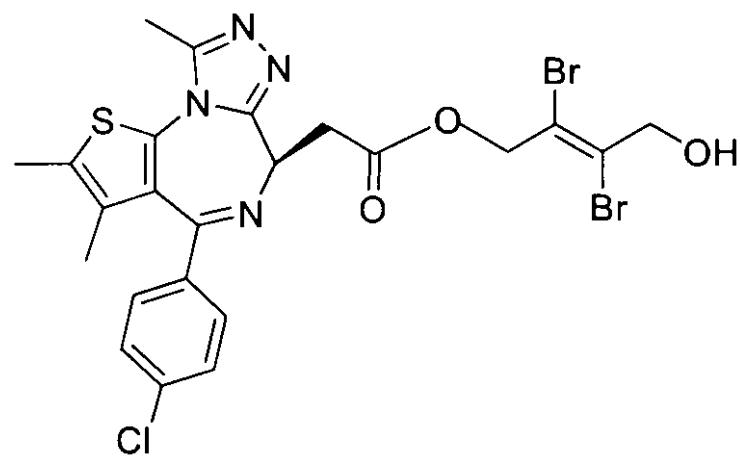


40

【化15】



もしくは



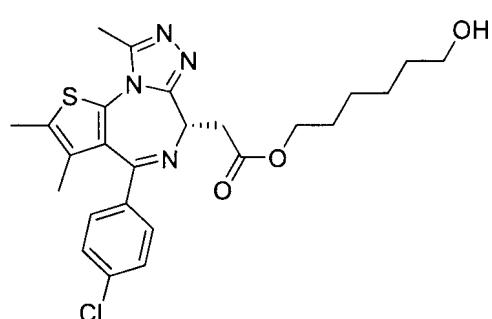
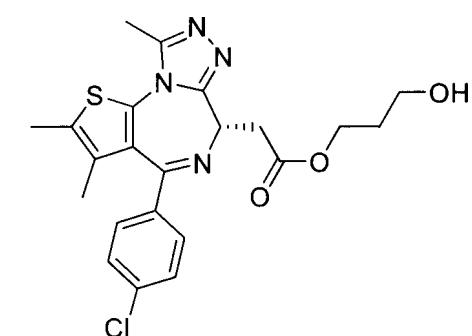
のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0099】

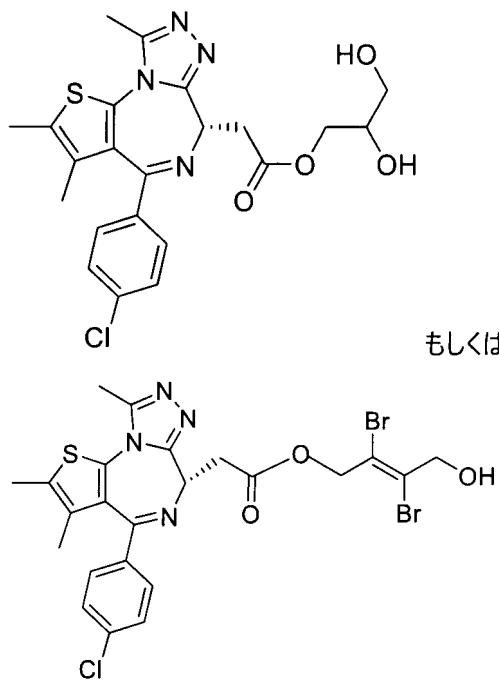
30

別の態様において、本発明は、以下の式：

【化16】



【化17】



のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0100】

第4の実施形態において、本発明は、BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を、その必要性のある対象において治療する方法であって、構造式(I)、(II)、もしくは(III)により表される化合物、または本明細書に記載されている化合物の任意の態様もしくは特定の例の有効量を対象に投与することを含む方法に向けられている。

【0101】

第4の実施形態の第1の態様において、BETファミリーメンバーは、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTである。

【0102】

別の態様において、本発明は、治療有効量の本明細書に記載されている任意の化合物及び本明細書に記載されている疾患または障害のいずれか1つのための化合物投与用の書面の使用説明書を含む、包装医薬品を提供する。

【0103】

「BETファミリーポリペプチド」とは、転写制御活性またはアセチル化リシン結合活性を有する、2つのプロモドメイン及び1つの末端外(E-T)ドメインまたはそのフラグメントを含むポリペプチドを意味する。例示的なBETファミリーメンバーには、BRD2、BRD3、BRD4及びBRDTが含まれる。

【0104】

第4の実施形態の第2の態様において、BETファミリーポリペプチドの調節は、BETポリペプチドのプロモドメインに結合することを含む。

【0105】

第4の実施形態の第3の態様において、BETファミリーポリペプチドの調節は、BETファミリープロモドメインに結合し、プロモドメインとクロマチンとの相互作用を妨げ、それにより障害を治療することを含む。

【0106】

第5の実施形態において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容される担体及び/または希釈剤、ならびに有効量の本明細書に開示されている化合物(例えば、有効量の構造式(I)、(II)、もしくは(III)により表される化合物、または本明細書に記載され

40

30

10

20

50

ている化合物の任意の態様もしくは特定の例)を含む薬学的組成物である。

【0107】

第6の実施形態において、本発明は、BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を、その必要性のある対象において治療する方法であって、1つ以上の薬学的に許容される担体及び/または希釈剤、ならびに構造式(I)、(II)、もしくは(III)により表される化合物、または本明細書に記載されている化合物の任意の態様もしくは特定の例を含む薬学的組成物の有効量を、対象に投与することを含む方法である。別の実施形態において、BETファミリーメンバーは、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTである。

【0108】

10

第7の実施形態において、本発明は、BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を、その必要性のある対象において治療する方法であって、構造式(I)、(II)、もしくは(III)により表される化合物、または本明細書に記載されている化合物の任意の態様もしくは特定の例、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む方法である。1つの態様において、前記化合物は、BETファミリープロモドメインに結合し、プロモドメインとクロマチンとの相互作用を妨げ、それにより障害を治療することができる。別の態様において、前記化合物は、BETファミリープロモドメインに結合し、細胞環境においてクロマチンへのプロモドメインの結合を阻害することができる。

【0109】

20

「疾患」及び「障害」は交換可能に使用され、細胞、組織、または器官の正常な機能を損傷または干渉する任意の状態を意味する。

【0110】

BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害には、下記に記載されているものが含まれる。

【0111】

本発明は、新生物、炎症性疾患、代謝症候群、肥満症、脂肪肝(NASHまたは他のもの)、糖尿病(例えば、II型糖尿病)、アテローム性動脈硬化症、動脈のステント梗塞、心不全、高インスリン血症に関連する状態、悪液質、移植片対宿主病、プロモドメインに関連する感染性疾患を治療または予防する方法、寄生虫、マラリア、トリパノソーマ及び男性の妊娠性低減の治療方法を特徴とする。本発明の組成物の更なる使用には、臓器移植、再生医療のための細胞状態の調節(すなわち、細胞分化を促進または阻害すること)及び多能性を促進することが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0112】

特定の実施形態において、対象は哺乳動物である。特定の実施形態において、対象は、ヒト患者である。

【0113】

特定の実施形態において、方法は、対象において新生物の増殖または繁殖を低減する。

【0114】

特定の実施形態において、BETファミリーメンバーは、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTである。

40

【0115】

特定の実施形態において、新生物は、転写活性化剤により誘導される。特定の実施形態において、転写活性化剤はmycである。

【0116】

特定の実施形態において、対象は、血液学的新生物(例えば、リンパ腫、骨髄腫、白血病)、肺癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、多形神経膠芽腫、髓芽細胞腫、悪性末梢神経鞘腫、黒色腫、NUT正中癌(NUT midline carcinoma)、扁平上皮癌、またはNUT再編成に関連する任意の他の癌腫からなる群から選択される新生物を有する。

50

【 0 1 1 7 】

1つの態様において、本発明は、白血病、リンパ腫、または骨髄腫から選択される血液癌を治療する方法を提供する。特定の例には、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、バーキットリンパ腫、MLL誘導性白血病（MLL driven leukemia）、慢性リンパ性白血病、好酸球性白血病、毛様細胞白血病、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性障害、または骨髄異形成症候群が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 1 8 】

用語「新生物」は、自己増殖の能力を有する、すなわち、急速繁殖性細胞増殖により特徴づけられる異常な状態または条件を有する細胞を指す。新生物疾患状態は、病理的、すなわち、疾患状態を特徴づける、もしくは構成すると分類されうるか、または非病理的、すなわち、正常から逸脱しているが、疾患状態に関連しないと分類されうる。この用語は、病理組織の種類または侵襲段階にかかわらず、全ての種類の癌性増殖もしくは腫瘍形成過程、転移組織、または悪性変換細胞、組織もしくは器官を含むことが意図される。10

【 0 1 1 9 】

用語「新生物」の一般的な医学的意味は、正常な増殖制御への応答を失った結果もたらされる「新たな細胞増殖」、例えば、新生物細胞増殖を指す。「過形成」は、異常に高い増殖率を被る細胞を指す。しかし、本明細書において使用されるとき、新生物という用語は、一般に、異常な細胞増殖率を有する細胞を指す。新生物には「腫瘍」が含まれ、これは、良性、前悪性、または悪性のいずれかでありうる。20

【 0 1 2 0 】

本明細書に記載されているように、本発明は、代謝症候群、肥満症、脂肪肝（NASHまたは別のもの）、糖尿病（例えば、II型糖尿病）、インスリン抵抗性、アテローム性動脈硬化症、動脈のステント梗塞、心不全及び代謝もしくは脂肪蓄積の望ましくない変更により特徴付けられる関連する障害を治療及び／または予防する方法を特徴とする。

【 0 1 2 1 】

1つの態様において、本発明は、脂肪生成を阻害する方法であって、脂肪細胞または前脂肪細胞を有効量の本明細書に記載されている化合物と接触させることを伴う方法を提供する。30

【 0 1 2 2 】

別の態様において、本発明は、脂肪細胞の生物学的機能を阻害する方法であって、脂肪細胞を有効量の本明細書に記載されている化合物と接触させることを伴う方法を提供する。

【 0 1 2 3 】

なお別の態様において、本発明は、ヒトにおいて代謝症候群を治療または予防する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物をヒトに投与することを伴う方法を提供する。

【 0 1 2 4 】

更なる態様において、本発明は、ヒトにおいて肥満症または体重増加を治療または予防する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物をヒトに投与することを伴う方法を提供する。40

【 0 1 2 5 】

別の態様において、本発明は、ヒトにおいて脂肪肝を阻害する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物をヒトに投与することを伴う方法を提供する。

【 0 1 2 6 】

更なる態様において、本発明は、ヒトにおいて皮下脂肪または内臓脂肪を低減する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物をヒトに投与することを伴う方法を提供する。

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

なお別の態様において、本発明は、ヒトにおいて食物摂取を阻害する、または代謝を増加する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物をヒトに投与することを伴う方法を提供する。

【0128】

追加的な態様において、本発明は、体重障害を治療するキットであって、有効量の本明細書に記載されている化合物及び本明細書に開示されている方法のいずれかを実施するためのキットの使用説明書を含むキットを提供する。

【0129】

上記の態様または本明細書に描写されている本発明の任意の他の態様の様々な実施形態において、方法は、脂肪細胞の分化、繁殖、または肥大を阻害する。別の実施形態において、方法は、脂肪酸合成、脂肪生成、脂肪滴蓄積を低減する。更なる実施形態において、方法は、腹部肥満、アテローム生成異脂肪血症、血圧上昇、インスリン抵抗性、またはⅠ型糖尿病を低減する。

10

【0130】

「脂肪生成」とは、脂肪細胞の数の増加を意味する。脂肪生成は、典型的には脂肪細胞の過形成（数の増加）を伴う。脂肪細胞肥大は、過剰なトリグリセリド蓄積のよってもたらされる、既存の脂肪細胞のサイズの増加である。肥大は、エネルギー摂取がエネルギー消費を超えたときに生じる。過形成は、脂肪組織中の前駆細胞からの新たな脂肪細胞の形成によってもたらされる。典型的な過形成は、前脂肪細胞の繁殖及び脂肪細胞への分化を伴う。

20

【0131】

「体重障害」とは、異常な体重をもたらす任意の障害または疾患を意味する。

【0132】

「代謝症候群」とは、対象が冠動脈心疾患、発作、末梢血管疾患及び／又はⅠ型糖尿病を発症する傾向を増加する1つ以上の危険因子を意味する。代謝症候群に関連する危険因子には、腹部肥満（すなわち、腹部及び腹部周囲の過剰量の脂肪組織）、高トリグリセリド、低HDLコレステロー及び高LDLコレステロールが含まれるが、これらに限定されないアテローム生成異脂肪血症、血圧上昇、インスリン抵抗性またはグルコース不耐性、血栓形成促進状態（例えば、高い血中フィブリノーゲンまたはプラスミノーゲン活性化剤阻害剤-1）、炎症促進状態（例えば、血中C反応性タンパク質の上昇）が含まれる。本発明の作用物質は、1つ以上の前述された危険因子を有する対象において代謝症候群を治療または予防するのに有用である。

30

【0133】

「肥満症」とは、除脂肪体重に対して過剰な体脂肪を意味する。対象は、30以上の体重指数（BMI）を有する場合に、肥満であると考慮される。

【0134】

「体重指数（BMI）」は、対象の体重（kg）を身長（m²）で割ったものである。

【0135】

「体重増加」とは、個人の初期体重に対する、または基準体重に対する体重の増加を意味する。1つの実施形態において、基準体重は、約25のBMIに相当する。

40

【0136】

下記に記載されるように、本発明は、男性の妊娠性を減少させるために本明細書に記載の化合物を使用する方法を提供する。1つの実施形態において、本明細書に記載されている化合物を男性用避妊薬として使用することができる。

【0137】

1つの態様において、本発明は、男性対象において精子形成を低減または阻害する方法を提供する。本方法は、有効量の本明細書に記載されている化合物またはその塩を、男性対象に投与することを伴う。

【0138】

1つの態様において、本発明は、対象において男性の妊娠率を低減させる方法を提供す

50

る。実施形態において、本方法は、有効量の化合物またはその塩を、男性対象に投与することを伴う。

【0139】

上記の態様において、本方法は、精子数を低減する及び／または精子運動能を低減させるのに十分な量の化合物またはその塩を投与することを伴う。

【0140】

上記の態様において、本方法は、無精子症、精子減少症及び／または精子無力症を誘導するのに十分な量の本明細書に記載されている化合物またはその塩を投与することを伴う。実施形態において、本方法は、対象に避妊効果を誘導する。

【0141】

実施形態において、化合物またはその塩は、精子数を低減する及び／または精子運動能を低減させるのに有効な量で存在する。

【0142】

実施形態において、化合物またはその塩は、無精子症、精子減少症及び／または精子無力症を誘導するのに有効な量で存在する。関連する実施形態において、化合物またはその塩は、対象に避妊効果を誘導するのに有効な量で存在する。

【0143】

用語「射精を低減または阻害する」は、男性対象からの精液の放出の際に、精液に存在する精子の数を低下させることを指す。精液中の精子レベルの低減または阻害は、精子形成の抑制、無精子症の誘導、精子減少症の誘導などによって実施することができる。したがって、本発明のこの文脈において、「射精を低減または阻害する」は、放出された精液が女性対象の卵子と接触したとき受精率を阻害及び／低減する効果を有する。

【0144】

「精子形成」は、男性の配偶子形成の全体的な過程を指す。精子形成は、精細管において発生し、精細管の末梢、特にセルトリ細胞における卵胞刺激ホルモン及びアンドロゲンのレベルによって直接制御される。

【0145】

用語「無精子症」は、ゼロレベルの精子含有量に近い、精液 1 mLあたり百万未満の精子含有量を指し、精子形成の抑制によってもたらされる。

【0146】

用語「精子減少症」は、精液 1 mLあたり 2 千万～百万の精子含有量（百万 / mL）を指し、阻害レベルの精子形成によってもたらされる。

【0147】

本発明の別の実施形態は、高インスリン血症（例えば、インスリノーマ、先天性高インスリン症、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、ベックウィズ・ウィーデマン症候群及び胃バイパス術後の患者）に関連する状態を、その必要性のある対象において治療する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を対象に投与することを含む方法に向かっている。

【0148】

本明細書において使用されるとき、用語「対象」及び「患者」は、典型的にはヒトを意味するが、治療の必要な動物、例えば、伴侶動物（イヌ、ネコなど）、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（ラット、マウス、モルモットなど）もありうる。

【0149】

用語「治療する」及び「治療すること」は、交換可能に使用され、治療処置及び予防処置（発症の可能性を低減する）の両方が含まれる。両方の用語は、疾患（例えば、本明細書に描写されている疾患もしくは障害、BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害）の発症もしくは進行の減少、抑制、減弱、減衰、阻止、もしくは安定化、疾患重篤度の緩和、または本明細書に描写されている疾患に関連する症状の改善を意味する。本明細書において使用されるとき、用語「有効量」は、正確な用量レジメンで投与されるとき

10

20

30

40

50

、標的障害、この場合はB E Tファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を処置する（治療的または予防的）のに十分な量を指す。例えば、有効量は、治療される障害の重篤度、持続期間、もしくは進行を低減する、もしくは寛解させるため、治療される障害の進行を予防するため、治療される障害の回帰をもたらすため、または別の療法の予防もしくは治療効果（複数可）を増強もしくは改善するために十分なものである。例えば、有効量は、1つの量またはその組み合わせでありうる。有効量には、約0.001mg/kg/日～約1000mg/kg/日が含まれる。1つの実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.001mg/kg/日～約100mg/kg/日である。別の実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.01mg/kg/日～約50mg/kg/日である。なお別の実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.01mg/kg/日～約25mg/kg/日である。なお別の実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.02mg/kg/日～約10mg/kg/日である。なお別の実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.03mg/kg/日～約6mg/kg/日であり、例えば、約0.03mg/kg/日～約3mg/kg/日である。なお別の実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約0.1mg/kg/日～約10mg/kg/日である。10

【0150】

投与様式

本発明に使用される組成物には、眼内用、経口用、経鼻用、経皮用、閉塞を伴う、または伴わない局所用、静脈内（ボーラスと注入の両方）、吸入用及び注射用（腹腔内、皮下、筋肉内、腫瘍内、または非経口）製剤が含まれる。特定の実施形態において、組成物は、静脈内または経口投与用である。組成物は、眼内、経口、鼻腔内、舌下、非経口、もしくは直腸内投与用の、または吸入もしくは吹送用の、錠剤、丸剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、リポソーム、イオン交換樹脂、滅菌眼球液剤もしくは眼球送達装置（例えば、即時放出、時限放出、もしくは持続放出を促進するコンタクトレンズなど）、非経口液剤もしくは懸濁剤、定量エアゾールもしくは液体噴霧剤、滴下剤、アンプル剤、自動注入装置、または坐剤などの投与単位であってもよい。20

【0151】

「薬学的に許容される担体」及び「薬学的に許容される希釈剤」は、動物またはヒトに適切に投与されたときに典型的には有害な反応を生じないような、本発明の組成物の製剤に使用するのに十分な純度及び品質があり、原薬（すなわち、本発明の化合物）のビヒクルとして使用される、非治療構成要素を意味する。特定の担体及び担体の組み合わせについての記載は、それぞれの投与の種類において下記に提示されている。30

【0152】

経口投与に適した本発明に使用される組成物には、丸剤、錠剤、カプセル剤（それぞれ、即時放出、時限放出及び持続放出製剤が含まれる）、顆粒剤及び粉末剤などの固体形態、ならびに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤などの液体形態が含まれる。眼内投与に有用な形態には、滅菌液剤または眼球送達装置が含まれる。非経口投与に有用な形態には、滅菌液剤、乳剤及び懸濁剤が含まれる。40

【0153】

本発明に使用される組成物は、1週間に1回または1か月に1回の投与に適した形態で投与することができる。例えば、活性化合物の不溶性塩は、筋肉内注射用のデポ調合剤（例えば、デカン酸塩）を提供するように、または眼科投与用液剤を提供するように適合させることができる。

【0154】

本発明の組成物を含有する剤形は、治療効果を提供するのに必要な有効量の活性成分を含有する。組成物は、約5,000mg～約0.01mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有してもよく、選択された投与様式に適した任意の形態を構成してもよい。1つの実施形態において、組成物は、約5000mg～約0.01mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。別の実施形態において、組成物は、50

約1000mg～約0.01mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。なお別の実施形態において、組成物は、約100mg～約0.01mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。組成物を、1日あたり約1回～約5回投与することができる。連日投与または周期的投与を用いることができる。

【0155】

経口投与では、組成物は、好ましくは(例えば、2000～0.5mgの活性化合物)を含有する錠剤またはカプセル剤の形態である。投与量は、治療される特定の患者に関する要因(例えば、年齢、体重、食事及び投与の時間)、治療される状態の重篤度、用いられる化合物、投与様式、ならびに調合剤の強さに応じて変わる。

【0156】

経口組成物は、好ましくは、活性成分が混合物全体にわたって均一に分散されている均質組成物として処方され、本発明の化合物の等量を含有する投与単位に容易に細分化することができる。好ましくは、組成物は、本発明の化合物(またはその薬学的に許容される塩)を、1つ以上の任意選択で存在する薬学的担体(例えば、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、滑剤、結合剤及び崩壊剤)、1つ以上の任意選択で存在する不活性な薬学的賦形剤(例えば、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤及びシリップ)、1つ以上の任意選択で存在する従来の錠剤化成分(例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム及び様々なゴムのいずれかのもの)、ならびに任意選択で希釈剤(例えば、水)と混合することによって調製される。

【0157】

結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖(例えば、グルコース及びベータ-ラクトース)、トウモロコシ甘味料、ならびに天然及び合成ゴム(例えば、アカシア及びトラガカント)が含まれる。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天及びベントナイトが含まれる。

【0158】

錠剤及びカプセル剤は、有益な経口投与単位の形態を表す。錠剤は、標準的な技術の使用により糖衣またはフィルムコートされる。錠剤をコーティングして、そうでなければ配合して、延長された制御放出の治療効果を提供することもできる。剤形は、内側投与及び外側投与構成要素を含んでもよく、外側構成要素は、内側構成要素を覆う被覆の形態である。2つの構成要素を、胃における崩壊に抵抗し(例えば、腸溶層)、かつ内側構成要素を無傷のまま十二指腸へ通過させる層、または放出を遅延もしくは持続させる層に更に分けることができる。様々な腸溶及び非腸溶層またはコーティング材料(例えば、ポリマー酸、セラック、アセチルアルコール及び酢酸セルロース、またはこれらの組み合わせ)を使用してもよい。

【0159】

本発明の化合物を、徐放組成物を介して投与することもでき、ここで組成物は、本発明の化合物及び生分解性徐放担体(例えば、ポリマー担体)または薬学的に許容される非生分解性徐放担体(例えば、イオン交換担体)を含む

【0160】

生分解性及び非生分解性徐放担体は、当該技術において良く知られている。生分解性担体は、活性剤(複数可)を保持し、かつ適切な環境(例えば、水性、酸性、塩基性など)においてゆっくりと分解/溶解する粒子またはマトリックスを形成するために使用される。そのような粒子は、体液中で分解/溶解して、その中に活性化合物(複数可)を放出する。粒子は、好ましくは、ナノ粒子またはナノエマルション(例えば、直径が約1～500nm、好ましくは直径が約50～200nmの範囲、最も好ましくは直径が約100nm)である。徐放組成物を調製する方法では、徐放担体及び本発明の化合物を最初に有機溶媒に溶解または分散する。得られた混合物を、任意選択で表面活性剤(複数可)を含有する水溶液に加えて、エマルションを生成する。次に有機溶媒をエマルションから蒸発させて、徐放担体及び本発明の化合物を含有する粒子のコロイド懸濁液をもたらす。

10

20

30

40

50

【0161】

本明細書に開示されており、本明細書の方法に使用される化合物を、水性液剤、適切に風味付けしたシロップ剤、水性もしくは油性懸濁剤、綿実油、ヤシ油もしくはピーナッツ油などの食用油で風味付けした乳剤、などの液体形態、またはエリキシリル剤もしくは同様の薬学的ビヒクルによる経口投与または注射による投与に組み込むことができる。水性懸濁液に適した分散または懸濁化剤には、トラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びゼラチンなどの合成及び天然ゴムが含まれる。適切に風味付けした懸濁化または分散剤による液体形態は、合成及び天然ゴムを含むこともできる。非経口投与には、滅菌懸濁剤及び液剤が望ましい。一般に適切な防腐剤を含有する等張調合剤は、静脈内投与が望ましいときに用いられる。1つの実施形態において、化合物またはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。別の実施形態において、化合物またはその薬学的に許容される塩は、静脈内投与される。本発明の化合物を注射により非経口的に投与してもよい。非経口製剤は、適切な不活性液体担体に溶解または混合された活性成分からなる。許容される液体担体は、通常、水性溶媒及び可溶性または保存を助ける他の任意選択の成分を含む。そのような水性溶媒には、滅菌水、リンゲル液、または等張食塩水溶液が含まれる。他の任意選択の成分には、植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油及びゴマ油）、ならびに有機溶媒（例えば、ソルケタール（s o l k e t a l）、グリセロール及びホルミル）が含まれる。滅菌非揮発油を溶媒または懸濁化剤として用いることができる。非経口製剤は、活性成分を液体担体に溶解または懸濁することによって調製され、これによって最終投与単位は、約0.005～約9.9重量%の活性成分を含有することができる。他の添加剤には、防腐剤、等張化剤、可溶化剤、安定剤及び疼痛緩和剤が含まれる。注射用懸濁剤を調製することもでき、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いることができる。10

【0162】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルを使用して鼻腔内に投与することができる。

【0163】

別の実施形態において、本発明の化合物は、吸入により肺に直接投与することができる。20

【0164】

本発明の化合物を、局所投与することができる、または適切な局所経皮ビヒクルもしくは経皮パッチの使用により増強することができる。30

【0165】

眼内投与では、組成物は、好ましくは眼科用組成物の形態である。眼科用組成物は、好ましくは点眼製剤として処方され、眼への投与を促進するために適切な容器に充填され、例えば、適切なピペットを備えた点眼器である。好ましくは、組成物は、精製水を使用しており、滅菌及び水性である。本発明の化合物に加えて、眼科用組成物は、a) ポリオキシエチレン脂肪酸エステルなどの界面活性剤、b) 典型的には約0.05～約5.0%（重量/体積）の範囲の濃度の、セルロース、セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルポリマー及びポリビニルピロリドンなどの増粘剤、c)（窒素を含有し、任意選択でF eなどの遊離酸素吸収剤を含有する容器に組成物を保存することの代替案もしくは追加として）、約0.00005～約0.1%（重量/体積）の濃度の、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、チオ硫酸ナトリウム、またはブチル化ヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤、d) 約0.01～0.5%（重量/体積）の濃度のエタノール、ならびにe)等張剤、緩衝液、防腐剤及び/またはpH調整剤などの他の賦形剤のうちの1つ以上を含有することができる。眼科用組成物のpHは、望ましくは4～8の範囲内である。40

【0166】**併用療法**

特定の実施形態において、本発明の方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独で、または1つ以上の治療剤と組み合わせて使用して、B E T ファミリーボ50

リペプチドの調節に応答する障害を治療することも含む。1つ以上の治療剤は、例えば、B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答しうる本明細書に記載されている障害のいずれかを治療することができる任意の作用物質でありうる。B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療し、かつ本発明の化合物と組み合わせて使用することに適している当該技術に既知の治療剤の例には、ダウノルビシン、A r a - C、ポマリドミド、レナリドミド、ベルケイド、デキサメタゾン、リツキシマブ、フルベストラント、イブルチニブ及びポナチニブが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 7 】

加えて、後成的または転写調節因子（例えば、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（H D A C 阻害剤）、リシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤）であり、本発明の化合物と組み合わせた使用に適している、当該技術に既知の治療剤が含まれる。そのような作用物質には、パノビノスタットが含まれる。

10

【 0 1 6 8 】

別の実施形態において、併用療法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩及びB E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療する当該技術に既知の治療剤またはその薬学的に許容される塩を含む。なお別の実施形態において、併用療法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩及び後成的または転写調節因子（例えば、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（H D A C 阻害剤）、リシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤）である当該技術に既知の治療剤またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【 0 1 6 9 】

言語「組み合わせて」または「併用療法」は、B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療することができる化合物またはその薬学的に許容される塩の第1の量及び少なくとも1つの治療剤またはその薬学的に許容される塩の第2の量の共投与を指示し、ここで第1及び第2の量は、一緒になって、B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療する治療有効量を含む。併用療法は、単一の薬学的組成物、例えば、固定した割合の第1と第2の量を有するカプセル剤もしくは錠剤、または多数のそれぞれ別々のカプセル剤もしくは錠剤などの、第1及び第2の量の化合物の共投与の実質的に同時の投与を包含する。加えて、そのような共投与は、それぞれの化合物の任意の順番での順次的な使用も包含する。共投与が、B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療することができる化合物またはその薬学的に許容される塩の第1の量及び少なくとも1つの治療剤またはその薬学的に許容される塩の第2の量の別々の投与を伴うとき、化合物は、所望の治療効果を有するように十分に近い時間内に投与される。例えば、所望の治療効果をもたらしうる、それぞれの投与の時間間隔は、数分間から数時間に範囲があり、効力、可溶性、生物学的利用能、血漿半減期及び動力学プロファイルなど、それぞれの化合物の特性を考慮して決定することができる。例えば、B E T ファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を治療することができる化合物またはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療剤またはその薬学的に許容される塩を、互いに約24時間以内、互いに約16時間以内、互いに約8時間以内、互いに約4時間以内、互いに約1時間以内、または互いに約30分以内に任意の順番で投与することができる。

30

【 0 1 7 0 】

実施例

以下の略語が明細書全体にわたって使用される。

| | |
|---------|------------------------------------|
| A c | アセチル |
| A c O H | 酢酸 |
| A I B N | 2 , 2 ' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) |
| a q | 水性 |
| A s p | アスパラギン酸 |
| B E T | プロモドメイン及び末端外ドメイン |
| B R D T | プロモドメイン精巢特異的タンパク質 |

40

50

| | | |
|--|--|----|
| B R D 2 | プロモドメイン含有タンパク質 2 | |
| B R D 3 | プロモドメイン含有タンパク質 3 | |
| B R D 4 | プロモドメイン含有タンパク質 4 | |
| B n | ベンジル | |
| B o c | t e r t - ブトキシカルボニル | |
| B O P | (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス(ジメチルアミノ) | |
|) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート | | |
| B S A | ウシ血清アルブミン | |
| B u | ブチル | |
| D I P E A | N , N - ジイソプロピルエチルアミン | 10 |
| D M E M | ダルベッコー修飾イーグル培地 | |
| D M F | N , N - ジメチルホルムアミド | |
| D M S O | ジメチルスルホキシド | |
| E D C | N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミ | |
| ド | | |
| E S I | エレクトロスプレーイオン化 | |
| E t | エチル | |
| E t O A c | 酢酸エチル | |
| E t O H | エタノール | |
| F m o c | フルオレニルメチルオキシカルボニル | 20 |
| H C T U | (2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 | |
| , 1 , 3 , 3 - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート | | |
| H i s | ヒスチジン | |
| H P L C | 高速液体クロマトグラフィー | |
| H R M S | 高分解能質量分析 | |
| i | イソ | |
| I C ₅₀ | 最大半量増殖阻害濃度 | |
| i - P r ₂ N E t | N , N - ジイソプロピルエチルアミン | |
| K ₂ E D T A | エチレンジアミン四酢酸二カリウム | |
| K O t - B u | カリウム t e r t - ブトキシド | 30 |
| M T B E | メチル t e r t - ブチルエーテル | |
| M E G | モノエチレングリコール | |
| M e O H | メタノール | |
| M e | メチル | |
| M g S O ₄ | 硫酸マグネシウム | |
| M S | 質量分析 | |
| M W | 分子量 | |
| N a ₂ E D T A | エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム | |
| N M R | 核磁気共鳴分析 | |
| P a p p | 見掛透過率 | 40 |
| P B S | リン酸緩衝食塩水 | |
| P h | フェニル | |
| P E G | ポリエチレングリコール | |
| P O (O E t) ₂ C l | クロロリン酸ジエチル | |
| P r | プロピル | |
| p - T S A | パラトルエンスルホン酸 | |
| P y B O P | (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシル) トリピロリジノホス | |
| ホニウム | | |
| R T | 逆転写 | |
| s | 二次 | 50 |

| | |
|-------|-------------|
| S | 硫黄 |
| t | 第三級 |
| T H F | テトラヒドロフラン |
| T L C | 薄層クロマトグラフィー |

【0171】

1. 化学例 - 合成及び調製方法

本発明の化合物を、本明細書に記載されている方法により、及び／または本明細書の記載を考慮しながら当業者に既知の方法に従って合成することができる。

【0172】

器具

10

プロトン及び炭素¹³核磁気共鳴(¹H NMR及び¹³C NMR)スペクトルを、Varianインバースプローブ600INOVA分光計により記録した。化学シフトは、百万分の一のスケールで記録され、NMR溶媒中の残留プロチウム、¹H NMRにより(CHCl₃: 7.24)及び溶媒の炭素共鳴、¹³C NMRにより(CDCl₃: 77.2)がそれぞれ参照される。データは以下のように報告される。化学シフト多重度(s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、m=多重項、br=広帯域)及び結合定数(複数可)ヘルツ、積分。高分解能質量スペクトル(HRMS)を、エレクトロスプレーイオン源(ESI)を使用してBruker APEX 4.7 Tessel FTMS分光計により記録した。中間体及び最終生成物をCombiFlash RFシステム(Teledyne Isco)により精製した。有機溶媒を、Buechi R-205ロータリーエバポレーターにより濃縮した。鏡像異性体の純度を、Bergner Supercritical Fluid Chromatography(SFC)及びAS-Hカラムにより検査した。鏡像異性体予備精製は、Agilent High Pressure Liquid Chromatography及びOD-Hカラムによって実施した。

20

【0173】

本発明の方法に使用される化合物は、様々な方法により調製することができる。例えば、本明細書下記に提示されている化学例は、化合物1(ラセミ化合物)、ならびに鏡像異性体の(S)-化合物1及び(R)-化合物1を調製する合成スキームを提示している(実施例のスキームS1及びS2を参照すること)。式(I)～(III)の様々な化合物は、適切な出発材料を置き換えた類似の方法によって調製することができる。

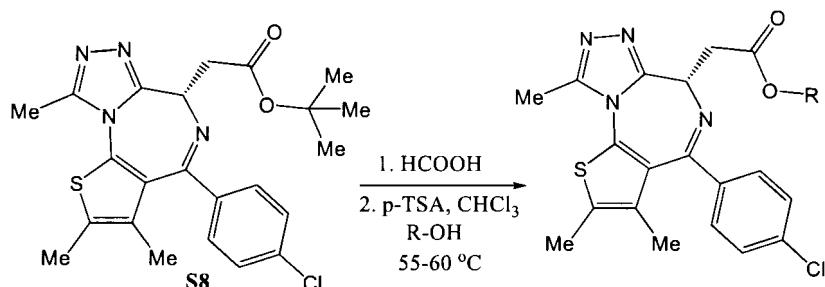
30

【0174】

一般スキーム1:

S8から出発して、所望のエステルを下記の一般スキーム1に示されているように調製することができる。

【化18】



40

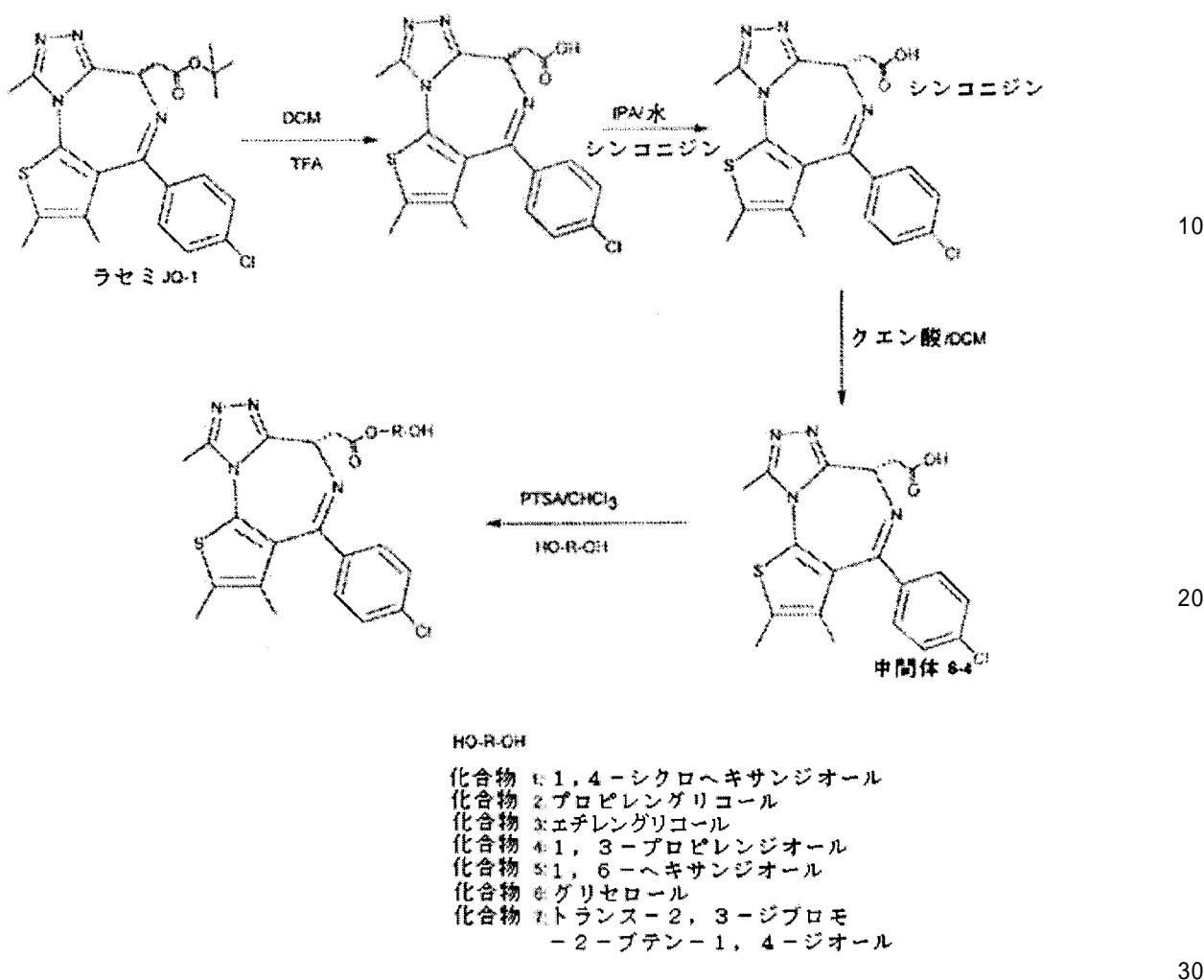
一般スキーム1に示されているように、S8のt-ブチルエステルの加水分解は、カルボン酸をもたらし、これをクロロホルム中のp-トルエンスルホン酸(p-TSA)及び所望のアルコールで処理して、所望のエステルをもたらす(例えば、式(I)～(III)のいずれかの化合物)。t-ブチルエステルの加水分解に使用できる酸には、ギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、酢酸及び流酸、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

50

【0175】

一般スキーム2：ラセミJO-1から出発する式(I)の化合物の合成

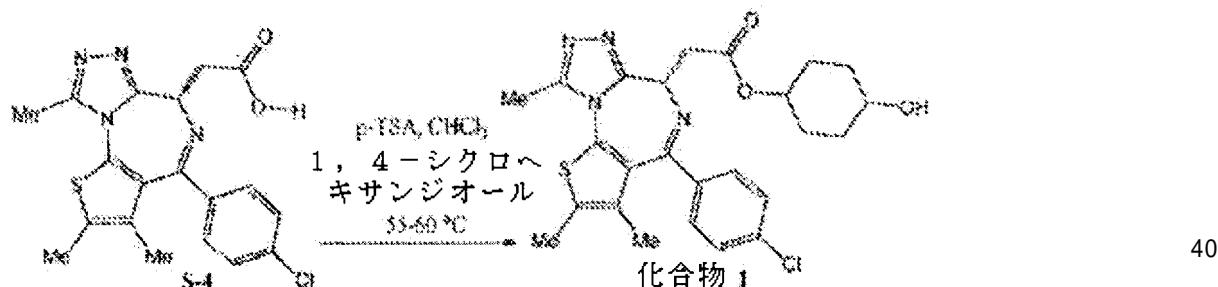
【化19】



【0176】

スキームS1. 化合物1の合成 - 実施例1

【化20】



ステップ1：中間体S-4を、「一般スキーム2」に従って調製した。

【0177】

ステップ2：p - トルエンスルホン酸 (0 . 3 g、0 . 1当量) を、クロロホルム (2 0 0 mL) 中の 1 , 4 - シクロヘキサンジオール (1 4 g、1 0 当量、C A S N o . 5 5 6 - 4 8 - 9、シスヒドロビランの混合物) 及び S-4 (5 g、1当量) の溶液に、窒素雰囲気下、55 ~ 60 の温度で 6 時間かけて加えた。反応を H P L C でモニターした。2 4 時間後、H P L C は、9 4 % の変換を示した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止させた。有機層及び水層を分離し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 0 mL / g) 及び水 (1 0 mL / g) で洗浄し、M g S O 4

で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、明褐色の半固体をもたらした。残留物をフラッショナルクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル0%~5%の勾配)により精製して、化合物1をオフホワイトの固体として得た。オフホワイトの固体をメチルtert-ブチルエーテル(MBTE)に溶解し、化合物1を、ヘプタン(約50mL MBTE/ヘプタン)を添加して、この溶液で粉碎した。固体を濾過し、真空下、35で一晩かけて乾燥した。所望の生成物である化合物1を固体として単離した(3.6g、59%)。

【0178】

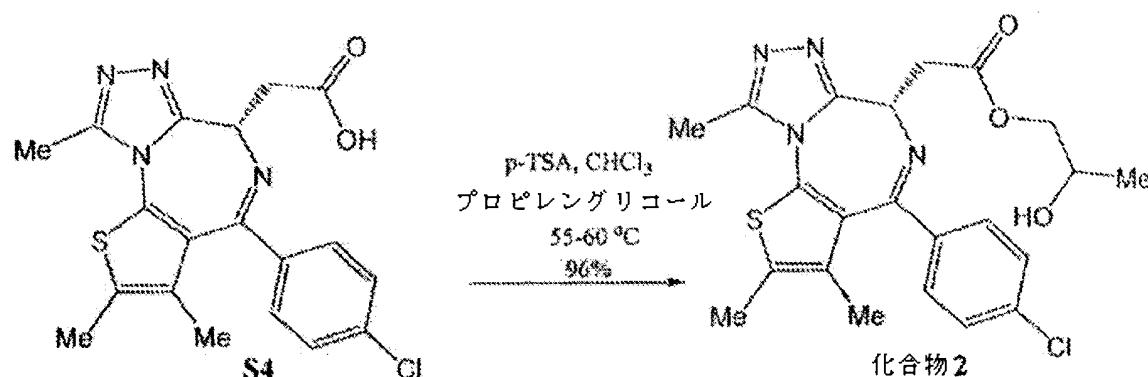
¹H NMR(300MHz、CDCl₃、25)が図9に示されている。HRMS(ESI)C₂₅H₂₇ClN₄O₃S[M+H]⁺の計算値:499.02、実測値:499.2m/z

10

【0179】

スキームS2. 化合物2の合成 - 実施例2

【化21】



20

ステップ1：中間体S-4を、「一般スキーム2」に従って調製した。

【0180】

ステップ2:p-トルエンスルホン酸(0.3g、0.1当量)を、クロロホルム(200mL)中のプロピレングリコール(9.5g、10当量、CAS No. 57-55-6、ラセミ)及びS4(5g、1当量)の溶液に、窒素雰囲気下、55~60の温度で6時間かけて加えた。反応をHPLCでモニターした。36時間後、HPLCは、93%の変換を示した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止させた。有機層及び水層を分離し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL/g)及び水(10mL/g)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、明褐色の半固体をもたらした。残留物をフラッショナルクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル0%~5%の勾配)により精製して、化合物2をオフホワイトの固体として得た。オフホワイトの固体をメチルtert-ブチルエーテル(MBTE)に溶解し、化合物2を、ヘプタン(約50mL MBTE/ヘプタン)を添加して、この溶液で粉碎した。固体を濾過し、真空下、35で一晩かけて乾燥した。所望の生成物である化合物2を固体として単離した(5.5g、96%)。

30

【0181】

¹H NMR(300MHz、CDCl₃、25)が図10に示されている。HRMS(ESI)C₂₂H₂₃ClN₄O₃S[M+H]⁺の計算値:458.96、実測値:459.1m/z

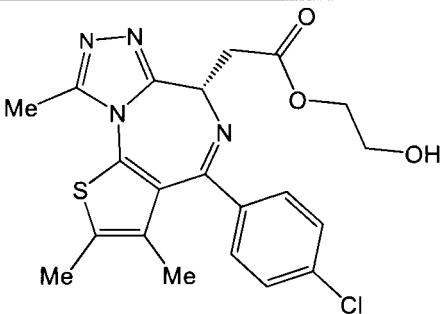
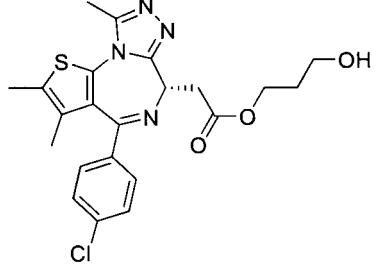
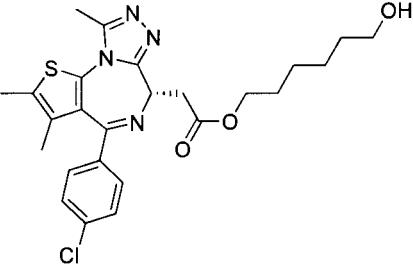
40

【0182】

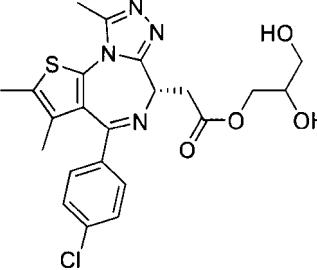
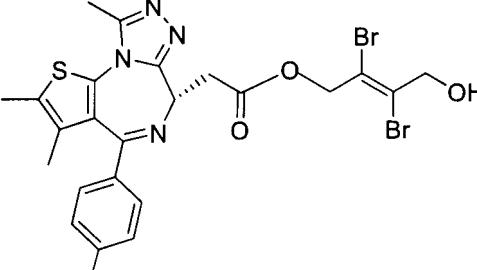
化合物3~7を、上記の化合物1及び2に使用され、一般スキームに記載された手順に従って作製した。化合物3~7の構造を質量スペクトルデータと共に表Aに提示する。化合物3~7のNMRは、図11~15において見出される。

【表 1 - 1】

表 A

| 化合物番号 | 構造 | MS [M+H] ⁺ m/z(観測値) |
|-------|---|-----------------------------------|
| 化合物 3 |  | 445.3 10 |
| 化合物 4 |  | 459.1 20 |
| 化合物 5 |  | 502.2 30 |

【表 1 - 2】

| | | |
|-------|--|-----------|
| 化合物 6 |  | 475.1 |
| 化合物 7 |  | 629 40 |

それぞれの化合物のスペクトルデータは、指定構造と一致した。（図 1 1 ~ 1 5 を参照すること）。

I I . 生物学的活性

実施例 3 : ラットのインスリノーマ細胞アッセイ

Cell Titter-Gloアッセイを利用して、4つのラットインスリノーマ(RIN)細胞株のRIN-14B、RIN-m5F、RIN-m及びRIN-5の、化合物1及び化合物2に対する感受性を検査した。

【0184】

細胞を、96ウエルマイクロ培養プレートに1ウエルあたり5000細胞で接種して、最終体積の100μl / ウエルにし、24時間インキュベートした。1:4に段階希釈した100μlの2×試験化合物(化合物1または化合物2)を、各ウエルに加えた。化合物1及び化合物2の試験濃度は、20μM、5μM、1.25μM、0.313μM、0.0781μM、0.0195μM、0.00488μM、0.00122μM、0.000305μM及び0.0000763μMであった。合計168~192時間培養した後、100μlの培地を各ウエルから取り出し、50μlのCell Titter-Glo(Promega #G7571)を各ウエルに加えた。プレートを2分間振とうし、10分間かけて平衡にした。発光を、Tecan GENiosマイクロプレート読み取り機により測定した。細胞繁殖の阻害率を未処理対照ウエルに対して計算した。全ての試験を、それぞれの濃度レベルにおいて三重または四重に実施した。IC₅₀値は、4つパラメータロジスティック方程式(four parameter-logistic equation)によるPrism 6.00曲線当てはめを使用して計算した。

【0185】

結果

全ての細胞株は、40nM未満のIC₅₀値で化合物1及び80nM未満のIC₅₀値で化合物2に感受性があった。これらの結果は、BETプロモドメイン阻害剤が、インスリノーマ細胞株の繁殖を減少するのに極めて有効であることを示している。結果を下記の表Bに示す。

【表2】

表B

| IC ₅₀ 値 (nM) | | |
|-------------------------|------------|------------|
| 細胞株 | 化合物1 | 化合物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 |

【0186】

実施例4 : BROMOscan結合アッセイ

BROMOscan結合アッセイを利用して、BRD4の第1及び第2のプロモドメイン(BRD4(1)及びBRD4(2))それぞれに対する(S)-化合物1、2、3、4、5及び7のインビトロ結合活性を検査した。(S)-JQ1(S8)を陽性対照として使用した。

【0187】

プロモドメインを示すT7ファージ株を、BL21株から誘導したE.coli宿主中において、24ウエルブロックに並列増殖させた。E.coliを、対数期で増殖させ、凍結貯蔵物からのT7ファージで感染させ(感染多重重度=0.4)、振とうしながら、溶解するまで(90~150分間)32度でインキュベートした。溶解産物を遠心分離し(5,000×g)、濾過して(0.2μm)、細胞片を除去した。ストレプトアビシン被覆磁気ビーズを、ビオチン化小分子またはアセチル化ペプチドリガンドにより室温で30

10

20

30

40

50

分間処理して、プロモドメインアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンド結合ビーズを過剰ビオチンで遮断し、遮断緩衝液 (Sea Block (Pierce)、1%のBSA、0.05%のTween 20、1 mMのDTT) で洗浄して、非結合リガンドを除去し、非特異的ファージ結合を低減した。

【0188】

結合反応は、プロモドメイン、リガンド結合親和性ビーズ及び試験化合物を 1 × 結合緩衝液 (17%のSea Block, 0.33 × PBS、0.04%のTween 20、0.02%のBSA、0.004%のアジ化ナトリウム、7.4 mMのDDT) 中において組み合わせることによって構築した。試験化合物は、100%のDMSO中の1000×貯蔵物として調製し、続いてモノエチレングリコール (MEG) により 1 : 10 に段階希釈して、100×のスクリーニング濃度の貯蔵物を作り出した (得られた貯蔵液は、10%のDMSO / 90%のMEGである)。次に化合物を、DMSO 及び MEG の最終濃度がそれぞれ 0.1% 及び 0.9% になるように、アッセイにおいて直接希釈した。全ての反応は、ポリスチレン 96 ウエルプレートにおいて最終体積 0.135 mL で実施した。アッセイプレートを、振とうしながら、室温で 1 時間インキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝液 (1 × PBS、0.05%のTween 20) で洗浄した。次にビーズを溶出緩衝液 (1 × PBS、0.05%のTween 20、2 μM の非ビオチン化親和性リガンド) に再懸濁し、振とうしながら、室温で 30 分間インキュベートした。溶出液中のプロモドメイン濃度を qPCR で測定した。

【0189】

大部分の K_d は、化合物の最高濃度 = 10,000 nM を使用して決定した。決定された初期 K_d が < 0.169 nM (試験された最低濃度) である場合、測定を、より低い最高濃度から開始する階希釈により繰り返した。40,000 nM と報告された K_d 値は、 K_d が > 10,000 nM であると決定されたことを示す。

【0190】

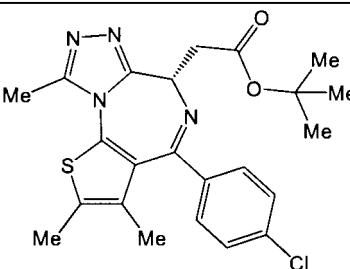
結合定数 (K_d) は、ヒルの方程式を使用した標準用量応答曲線により計算した。ヒル勾配 (Hill Slope) を -1 に設定した。曲線には、レーベンバーグ・マーカート (Levenberg-Marquardt) アルゴリズムによる非線形最小二乗当てはめ (non-linear least square fit) を使用して当てはめた。図 1 ~ 3 は、試験した全ての化合物の曲線像を示す。プロモドメインの量は qPCR により測定し (y 軸)、対応する化合物濃度 (nM) に対して対数 10 スケールでプロットした。

【0191】

結合アッセイの結果を下記の表 C に示す。

【表 3 - 1】

表C

| 化合物名称 | 構造 | K_d (nM) | |
|---------|---|------------|---------|
| | | BRD4(1) | BRD4(2) |
| (S)-JQ1 |  | 3.6 | 3.8 |

【表 3 - 2】

| | | | |
|-------|--|------|-----|
| 化合物 1 | | 1.3 | 1.5 |
| 化合物 2 | | 1.9 | 1.9 |
| 化合物 3 | | 1.1 | 1.2 |
| 化合物 4 | | 1.1 | 1.3 |
| 化合物 5 | | 0.43 | 0.4 |
| 化合物 7 | | 1.5 | 2.1 |

【0192】

結果

(S) - J Q 1 及び化合物 1、2、3、4、5 及び 7 は、B R D 4 (1) 及び B R D 4 (2) の両方による B R O M O s c a n スクリーン結合アッセイにおいて、低い K_d 値を

生じた。これらの結果は、全ての化合物が、B R D 4 (1) 及びB R D 4 (2) の両方に對して優れたインピトロ結合活性を示し、 K_d 値が、既知のプロモドメイン阻害剤である (S) - J Q 1 に匹敵する、または (S) - J Q 1 より良好であることを示している。

【 0 1 9 3 】

実施例 5 : C a c o - 2 透過性アッセイ

C a c o - 2 アッセイを利用して、化合物 1 ~ 7 の腸管輸送を達成し、吸收率及び経口生物学的利用能を予測した。 (S) - J Q 1 (S 8) を陽性対照として使用した。ラニチジン、ワルファリンを対照化合物として使用した。

【 0 1 9 4 】

D M E M 、 F C S 1 0 % 、 L - グルタミン 1 % 、 P e n S t r e p 1 % (滅菌濾過) を含有する C a c o - 2 培養培地を調製した。 C a c o R e a d y 2 4 ウエル t r a n s w e l l プレートを使用した (A D M E c e l l (A l a m e d a , C A ; w w w . a d m e c e l l . c o m) から得たもの、または所内で作製した前メッキ処理セル) 。

【 0 1 9 5 】

培地交換用の底部プレートは、2 4 ウエル滅菌プレートの全てのウエルを 9 0 0 μ l の C a c o - 2 培地で充填することによって調製し、使用するまでインキュベーターの中に置いた。 C a c o R e a d y 2 4 ウエル t r a n s w e l l プレートも 3 7 、 5 % C O₂ インキュベーターの中に 4 時間置いた。4 時間のインキュベーションの終了時に、 C a c o R e a d y プレート及び底部プレートを取り出し、バイオセーフティフード (b i o s a f e t y h o o d) に移した。プレートの頂部を持ち上げて、空の底部プレートに降ろした。 C a c o R e a d y プレートの頂区画から 2 0 0 μ l の輸送培地を吸引し、 2 0 0 μ l 新たな培地に代えた。これを更に 2 回繰り返して、合計 3 回洗浄し、 C a c o R e a d y プレートの頂部を底部プレートに戻し、両方のプレートをインキュベーターに戻した。

【 0 1 9 6 】

アッセイの 1 または 2 日前に、新たな底部プレートを、 9 0 0 μ l の細胞培地を全てのウエルに加え、底部プレートをインキュベーターの中に入れることによって調製した。 C a c o R e a d y プレートをインキュベーターからフードに移し、 2 0 0 μ l の培地を頂ウエルから除去し、 2 0 0 μ l の新たな培地に代えた。底部プレート及び C a c o R e a d y プレートを両方ともインキュベーターに戻した。

【 0 1 9 7 】

アッセイの当日、 1 0 0 0 倍希釈化合物溶液を含有する約 5 m l の溶液を、輸送緩衝液 (2 0 0 μ l / インサート / ウエル (頂部適用) 、 7 8 0 μ l / インサート / ウエル (底部適用)) により調製した。 A - B ウエルへの 7 5 0 μ l の輸送緩衝液及び B - A ウエルへの 7 8 0 μ l の希釈化合物溶液を、底部プレートに加え、プレートをインキュベーターに入れた。

【 0 1 9 8 】

C a c o R e a d y プレートをフードにいれ、プレートの頂部を持ち上げて、空の底部プレートに降ろした。 2 0 0 μ l の C a c o - 2 培地を頂ウエルから除去し、 2 0 0 μ l の新たな輸送培地に代えた。これを更に 2 回繰り返して、合計 3 回洗浄した。 2 0 0 μ l の培地を頂ウエルから除去し、 2 0 0 μ l の希釈化合物 (A - B ウエル) または 2 0 0 μ l の新たな輸送緩衝液 (B - A ウエル) に代えた。

【 0 1 9 9 】

次に底部プレートインキュベーターから取り出し、プレートの頂部を底部プレートに移した。次に頂部及び底部区画からの 3 つの複製 1 0 μ l 試料を T₀ で収集し、アッセイプレートを覆い、インキュベーターに戻した。 T₀ 試料を 4 0 μ l の輸送緩衝液で希釈し、 1 0 0 μ l の停止溶液で停止させ、冷却したまま保持した。

【 0 2 0 0 】

2 時間後、 3 つの複製 1 0 μ l 試料を全ての頂部区画及び B - A 底部区画から収集し、

50

3つの複製 $50\mu l$ 試料をA-B底部区画から収集した。 $10\mu l$ の試料を $40\mu l$ の輸送緩衝液で希釈し、次に $100\mu l$ の停止溶液を、全ての $10\mu l$ 及び $50\mu l$ 試料に加えた。 $50\mu l$ の全ての T_0 及び $T_{2\text{時間}}$ 試料を試料プレートに移し、生体分析用の調製物において $100\mu l$ のMiliQ水で希釈した。

【0201】

分析物レベル(ピーク領域比)を、 T_0 及び $T_{2\text{時間}}$ での頂部(A)及び基底外側(B)において測定した。AからB及びBからAの流動を計算した($n=3$ 測定の平均)。見掛け透過率(P_{app} 、cm/秒)は、 dQ (流動) $/ (dt \times \text{領域} \times \text{濃度})$ により計算した。流出比は、 $(B \text{から } A) / (A \text{から } B)$ 比[すなわち、 $P_{app}(B-A) / P_{app}(B-A)$]である。比 > 2 は、流動の証拠である。 P_{gp} 流動比は、試験+/- p_{gp} 阻害剤(すなわち、最終アッセイ濃度の $25\mu M$ のベラパミルを用いる及び用いないで調製された投与溶液)によって確認した。透過率は、 $< 1 \times 10^{-6}$ cm/秒であるときに低く、 $> 1 \times 10^{-6}$ cm/秒であるとき高いと考慮される。流動比の > 2 は、化合物が P_{gp} または他の活性輸送体の基質である潜在性を示している。

【0202】

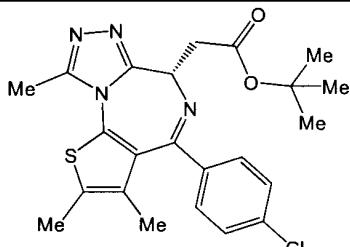
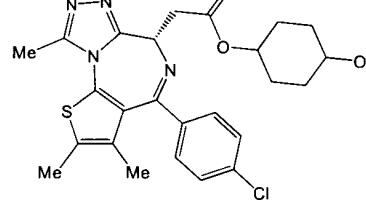
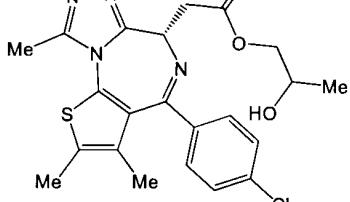
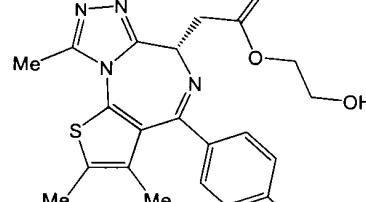
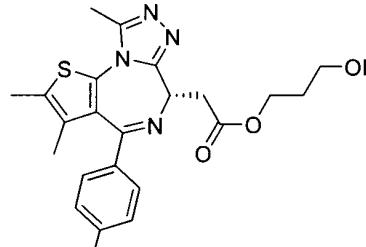
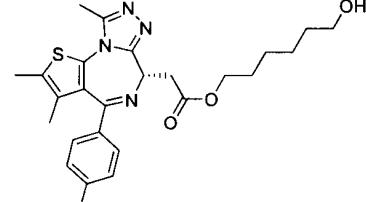
Caco-2アッセイの結果を下記の表Dに示す。

【表4-1】

表D

| 化合物名称 | 構造 | アッセイ濃度(μ) | 平均 P_{app} 、A-B | 平均回復% | A-B透過率ランク |
|-------|----|-----------------|-------------------|-------|-----------|
| | | | | | |

【表 4 - 2】

| | | M) | (10 ⁻⁶ cm/ 秒) | | |
|---------|---|----|--------------------------------|------|----|
| (S)-JQ1 |  | 10 | 35.4 | 84.6 | 高い |
| 化合物 1 |  | 10 | 30.7 | 98.5 | 高い |
| 化合物 2 |  | 10 | 30.6 | 95.3 | 高い |
| 化合物 3 |  | 10 | 29.8 | 88.7 | 高い |
| 化合物 4 |  | 10 | 35.6 | 99.4 | 高い |
| 化合物 5 |  | 10 | 39.9 | 88.7 | 高い |

【表4-3】

| | | | | | |
|--------|--|----|-------|------|---------------|
| 化合物6 | | 10 | 4.74 | 90.8 | 高い |
| 化合物7 | | 10 | 31.3 | 76.9 | 高い |
| ラニチジン | | 10 | 0.170 | 97.8 | 予測したよう に低い |
| ワルファリン | | 10 | 38.8 | 99.9 | 予測したよ うに高い |

【0203】

結果。

表Dの結果は、化合物1～7がインピトロにおいて優れた細胞透過性を有し、強く予測された経口生物学的利用能を有することを示している。

【0204】

実施例6：雄Sprague-Dawleyラットにおける化合物1～2及び4～5の経口利用能

化合物1～2及び4～5が良好な経口生物学的利用能を有するかを確立するため、化合物1～2及び4～5の薬物動態特性を、雄Sprague-Dawleyラットへの化合物の静脈内(IV)及び経口(PO)投与を介して得た。

【0205】

留置頸動脈カニューレ(IVC)を有する雄Sprague-Dawley(約250～325g)を購入し、最低2日間かけて試験設備に順化させた。全ての動物を投与前に一晩絶食させた。経口製剤は、化合物の適切な量を計量して処方バイアルに入れ、適切な量のDMSO(10%)、Solutol HS-15(10%)及び食塩水(80%)を加えることによって調製した(化合物の量及び全ての製剤の濃度については、表Gを参照すること)。試験化合物をバイアルに入れると、DMSOを加え、バイアルを1～2分間ボルテックスし、3分間音波処理した。次に適切な量のSolutol HS-15を処方バイアルに加え、バイアルを1～2分間ボルテックスし、2分間音波処理した。食塩水を加え、pHを約6.8～7.4に調整し、バイアルを2分間ボルテックスした。

【0206】

IV製剤は、0.8mLのアリコートの経口製剤を別のバイアルに入れ、1.2mLのIVビヒクル(10%のEtOH、10%のCremonophor、80%の滅菌水)を加えた。次にバイアルを2分間ボルテックスした。製剤は、pH6.8～7.4を有するべきであり、必要に応じて調整されるべきである。

10

20

30

40

【表5】

表E

| 化合物名称 | 構造 | 投与経路 | 投与レベル (mg/kg) | 投与量 (mg/kg) | 濃度 (mg/mL) |
|-------|----|------|------------------|----------------|---------------|
| 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 |
| 化合物5 | | IV | 1 | 5 | 0.2 |
| | | PO | 5 | 10 | 0.5 |

【0207】

経口投与は、球状先端胃管針を使用して実施した。全ての動物を、投与時及びそれぞれの予定された収集時に観察した。研究の過程にわたって異常は観察されなかった。一連の試料を尾の切断によって、または顔面静脈から収集した、血液試料を、NaF-Na₂EDTA管に収集し、収集の30分以内に遠心分離(3500 rpmにより5で10分間)により血漿に処理するまで、氷上に保存した。血漿試料をマトリックス管に移し、分析のために分析化学に移すまで-80で保存した。細胞画分を廃棄した。投与製剤及び血漿試料を、Agilux Laboratoriesによって、RGA IAセイを用いてLC/MS/MSを介して親薬物及び代謝産物について分析した。

【0208】

結果を下記に示す。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

| 化合物 1 IV 投与 (1 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|-----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | 外挿 (%) |
| 5 | 0.798 | 0.083 | 1430 | 1496 | 1502 | 0.41 |

| 化合物 1 PO 投与 (5 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | F (%) |
| 6 | NA | 1.00 | 619 | 2362 | NA | 31.6 |

*AUC_{0 - last}を使用してF%を計算した。

| 化合物 2 IV 投与 (1 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|-----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | 外挿 (%) |
| 7 | 0.457 | 0.083 | 790 | 565 | 593 | 4.62 |

| 化合物 2 PO 投与 (5 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | F (%) |
| 8 | 1.78 | 1.00 | 820 | 2721 | 3030 | 102.2 |

| 化合物 4 IV 投与 (1 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|-----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | 外挿 (%) |
| 1 | 0.807 | 0.083 | 1130 | 782 | 784 | 0.28 |

| 化合物 4 PO 投与 (5 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | F (%) |
| 2 | 1.83 | 0.500 | 480 | 813 | 918 | 23.4 |

| 化合物 5 IV 投与 (1 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|-----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | 外挿 (%) |
| 3 | 0.301 | 0.083 | 1070 | 512 | 516 | 0.75 |

| 化合物 5 PO 投与 (5 mg/kg) | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------|
| ラット | T _{1/2} (時間) | T _{max} (時間) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{last} (時間 [*] ng/mL) | AUC _{inf} (時間 [*] ng/mL) | F (%) |
| 4 | NA | 0.500 | 12.2 | 12.1 | NA | NA |

【表 6 - 2】

NA: PKパラメーターの計算に利用するデータが不足

t_{1/2}= 終末相半減期AUC_{last}= 分析物の曲線下面積対ゼロから無限を使用して計算した時間AUC_{inf}= ゼロ時点から最後の陽性Y値の時点までの計算C_{max}= ピークまたは最大濃度T_{max}= ピーク濃度の時間

【0209】

結果

結果は、化合物 1、2、4 及び 5 の暴露が IV 投与後に検出されること、ならびに化合物 1、2 及び 4 が F > 23 % の経口生物学的利用能を有することを実証している。

【0210】

本明細書に引用されている全ての特許、公開出願及び参考文献は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【0211】

本発明は例示的実施形態を参照して示され、記載されてきたが、形態及び詳細に様々な変更を、添付の特許請求の範囲に包含されている本発明の範囲から逸脱することなく実行できることが、当業者に理解される。

本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

10

20

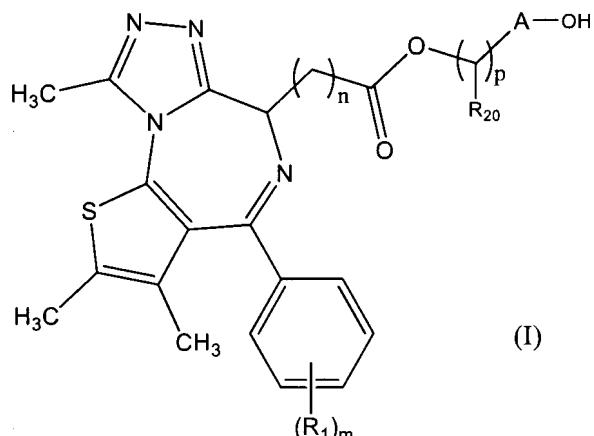
30

40

50

[1] 構造式 I :

【化 1】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩 [式中、

A は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル及び(C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで部分 A は、1 ~ 4 つの R₂ 基により任意選択で置換されており；

R₂₀ は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁ ~ C₃) アルキル、(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、または(C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルであり；

R₁ は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、-C(O)(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)O(C₁ ~ C₄) アルキル、-OC(O)(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル及び(C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₂ は、それぞれ現れるとき独立して、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、-(C₁ ~ C₆) アルキレン-(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) ヘテロシクロアルキル、-(C₁ ~ C₆) アルキレン-(C₃ ~ C₁₂) ヘテロシクロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、-C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル)、-C(O)O(C₁ ~ C₆) アルキル)、-OC(O)(C₁ ~ C₆) アルキル)、-NR₇R₈、-NR₉C(=O)R₁₀、-NR₁₁R₁₂、ハロゲン、オキソ、または-OH であり；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 及びR₁₂ は、それぞれ独立して、H または(C₁ ~ C₄) アルキルであり；

各 m、n 及び p は、独立して、0、1、2、3、または 4 である]。

[2] A が、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、または(C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルである、[1] に記載の化合物。

[3] A が、エチルまたはシクロヘキシルである、[1] または[2] に記載の化合物。

[4] R₂ が、それぞれ現れるとき独立して、-OH または(C₁ ~ C₆) アルキルである、[1] ~ [3] のいずれか一項に記載の化合物。

[5] R₂ が、それぞれ現れるとき独立して、-OH またはメチルである、[1] ~ [4] のいずれか一項に記載の化合物。

[6] R₁ が、-F、-Cl、-Br、または-I である、[1] ~ [5] のいずれか一項に記載の化合物。

[7] R₂₀ が、それぞれ現れるとき独立して、H または(C₁ ~ C₃) アルキルである、[1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物。

[8] p が 0 である、[1] ~ [7] のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

40

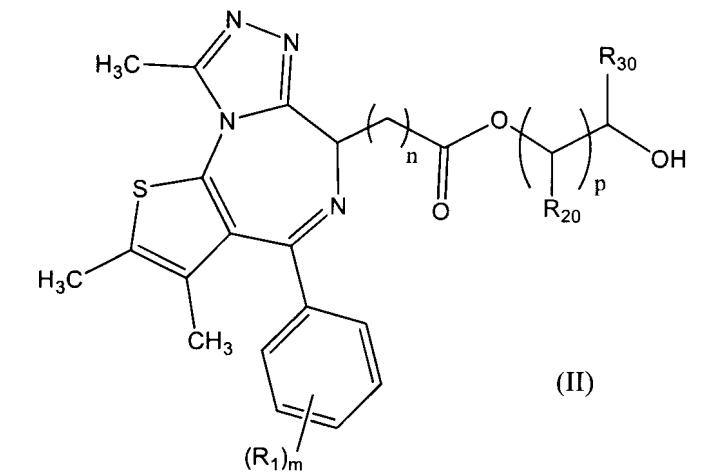
50

[9] m が 1 である、 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物。

[10] n が 1 である、 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の化合物。

[11] 構造式 II :

【化 2】



10

により表される [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩 [式中、

R₁ は、それぞれ現れるとき独立して、 - OH、ハロゲン、 - CN、 (C₁ ~ C₄) アルコキシ、 - C (O) (C₁ ~ C₄) アルキル、 - C (O) O (C₁ ~ C₄) アルキル、 - OC (O) (C₁ ~ C₄) アルキル、 - C (O) NR₃R₄、 - NR₅C (= O) R₆、 (C₁ ~ C₆) アルキル、 (C₂ ~ C₆) アルケニル、 (C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル及び (C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、H または (C₁ ~ C₄) アルキルであり；

R₂₀ は、それぞれ現れるとき独立して、 - H、 - OH、 (C₁ ~ C₃) アルキル、 (C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、または (C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルであり；

R₃₀ は、それぞれ現れるとき独立して、 - H、 - OH、 (C₁ ~ C₃) アルキル、 (C₃ ~ C₁₂) シクロアルキル、または (C₅ ~ C₇) ヘテロシクロアルキルであり；

各 m、n 及び p は、独立して、0、1、2、3、または 4 である]。

[12] R₁ が、 - F、 - Cl、 - Br 及び - I からなる群から選択される、 [11] に記載の化合物。

[13] R₂₀ が、それぞれ現れるとき独立して、H または (C₁ ~ C₃) アルキルである、 [11] または [12] に記載の化合物。

[14] R₃₀ が、それぞれ現れるとき独立して、H または (C₁ ~ C₃) アルキルである、 [11] ~ [13] のいずれか一項に記載の化合物。

[15] p が 1 である、 [11] ~ [14] のいずれか一項に記載の化合物。

[16] m が 1 である、 [11] ~ [15] のいずれか一項に記載の化合物。

[17] n が 1 である、 [11] ~ [16] のいずれか一項に記載の化合物。

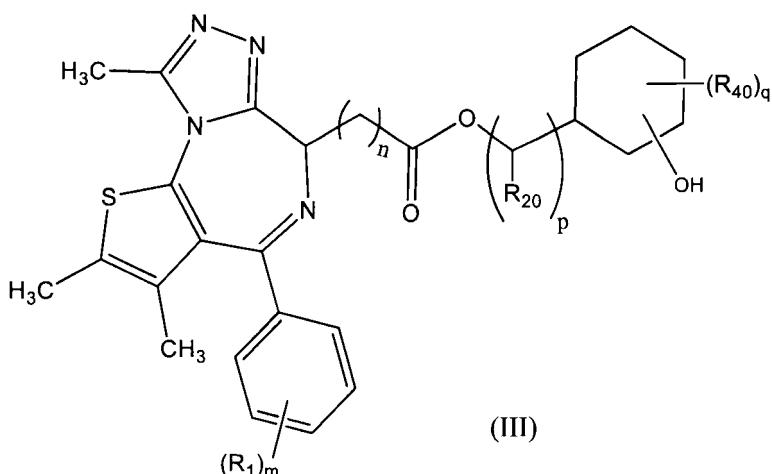
[18] 構造式 III :

20

30

40

【化3】



10

により表される[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩[式中、
R₁は、それぞれ現れるとき独立して、-OH、ハロゲン、-CN、(C₁~C₄)アルコキシ、-C(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)O(C₁~C₄)アルキル、-OC(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)NR₃R₄、-NR₅C(=O)R₆、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル及び(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

20

R₃、R₄、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁~C₄)アルキルであり；

R₂₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁~C₃)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、または(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

R₄₀は、それぞれ現れるとき独立して、-H、-OH、(C₁~C₃)アルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル、または(C₅~C₇)ヘテロシクロアルキルであり；

各q、m、n及びpは、独立して、0、1、2、3、または4である]。

[19] R₁が、-F、-Cl、-Br及、またはIからなる群から選択される、[18]に記載の化合物。

30

[20] R₂₀が、それぞれ現れるとき独立して、Hまたは(C₁~C₃)アルキルである、[18]または[19]に記載の化合物。

[21] R₄₀が、それぞれ現れるとき独立して、-OHまたは(C₁~C₃)アルキルである、[18]~[20]のいずれか一項に記載の化合物。

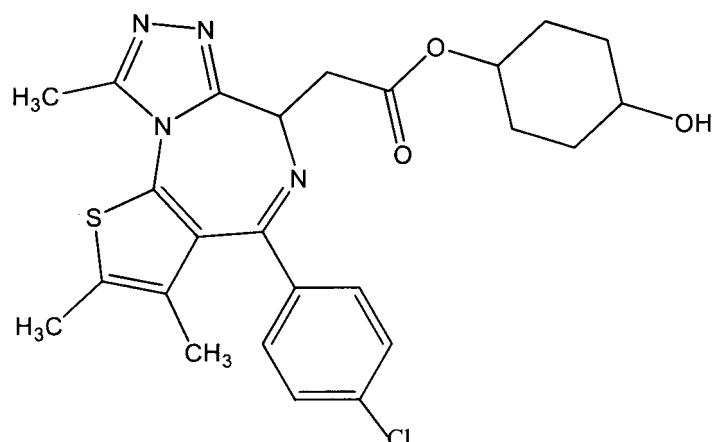
[22] pが0である、[18]~[21]のいずれか一項に記載の化合物。

[23] mが1である、[18]~[22]のいずれか一項に記載の化合物。

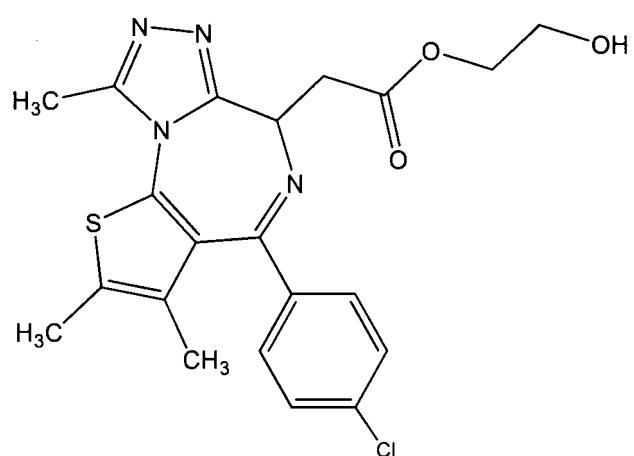
[24] nが1である、[18]~[23]のいずれか一項に記載の化合物。

[25] 以下の式：

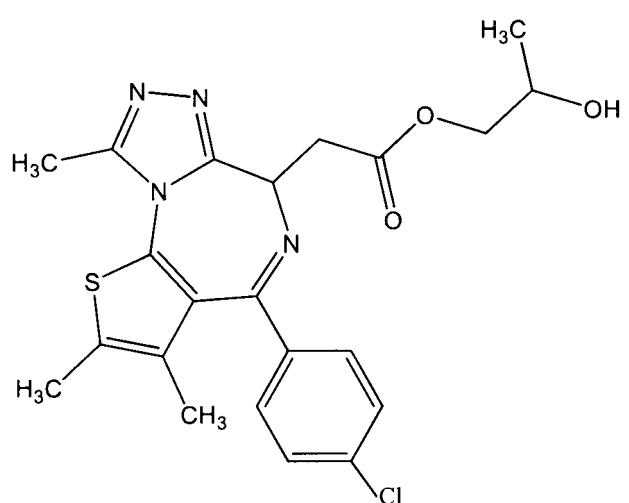
【化 4】



10



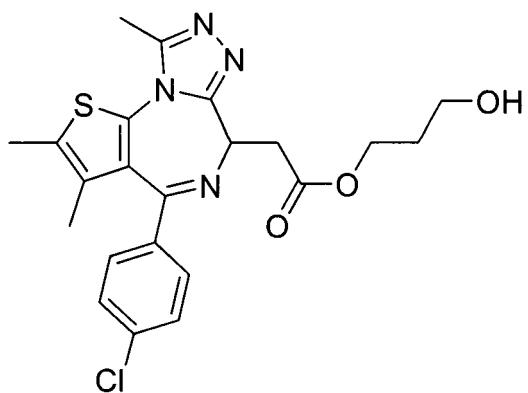
20



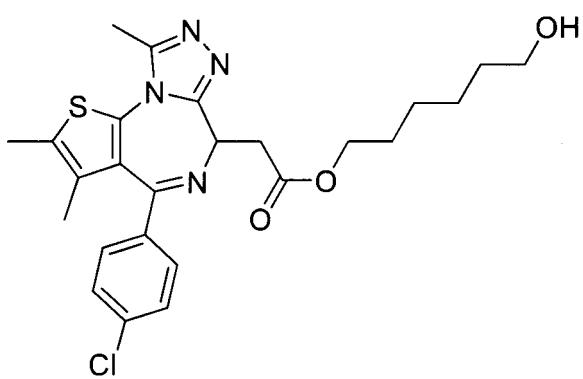
30

40

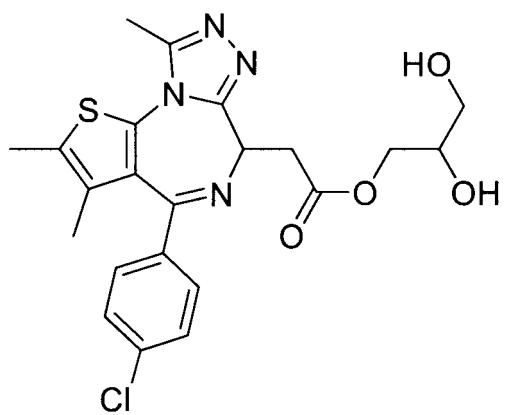
【化5】



10

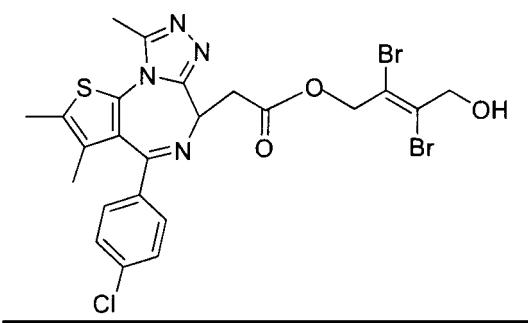


20



30

もしくは

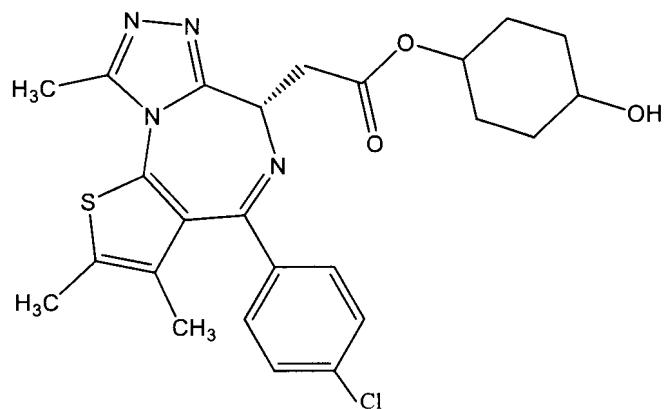


40

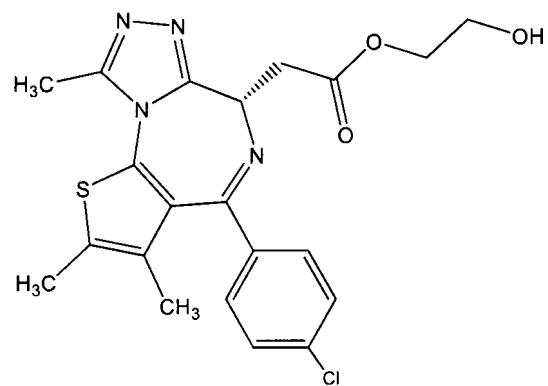
のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[26] 以下の式：

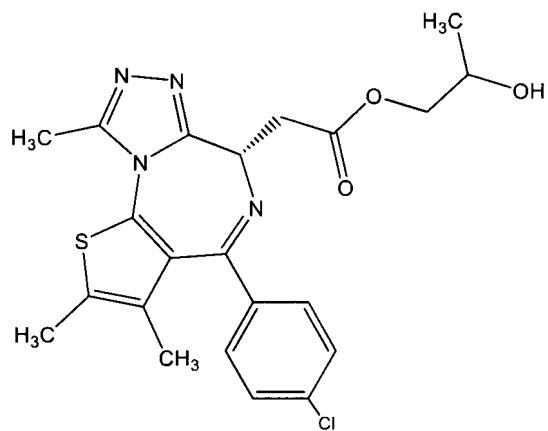
【化 6】



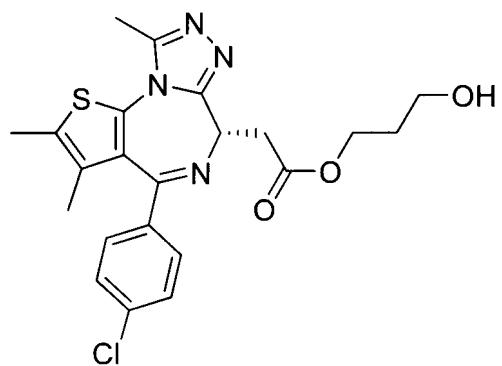
10



20

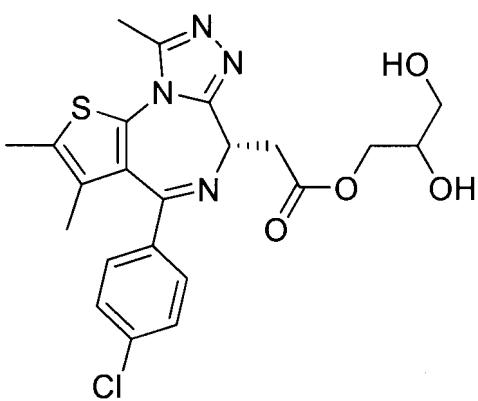
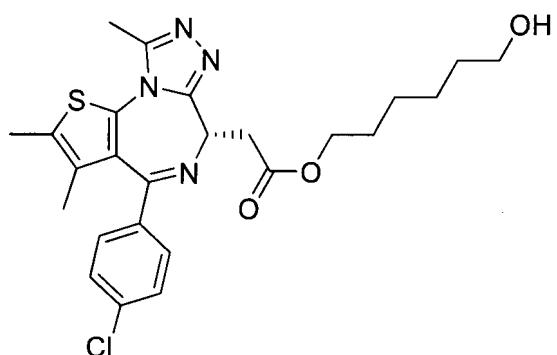


30

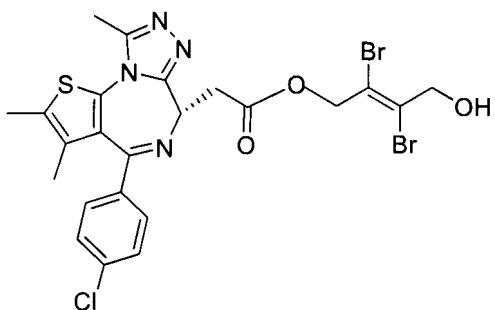


40

【化7】



もしくは



のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[27] 薬学的に許容される担体または希釈剤と、治療有効量の[1]～[26]のいずれか一項に記載の化合物とを含む、薬学的組成物。

[28] BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害を、その必要性のある対象において治療する方法であって、有効量の[1]～[26]のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[29] 前記BETファミリーポリペプチドの調節に応答する障害が、新生物、炎症性疾患、代謝症候群、肥満症、脂肪肝、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、動脈のステント梗塞、心不全、高インスリン血症に関連する状態、悪液質、移植片対宿主病、プロモドメインに関連する感染性疾患、マラリア及びトリパノソーマ疾患から選択される、[28]に記載の方法。

[30] 前記新生物が血液学的新生物である、[29]に記載の方法。

[31] 前記血液学的新生物が、白血病、リンパ腫、または骨髄腫から選択される、[30]に記載の方法。

[32] 前記白血病、リンパ腫、または骨髄腫が、急性骨髓性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单球性白血病(CMML)、バーキットリンパ腫、MCL誘導性白血病(MLL driven leukemia)、慢性リンパ性白血病、好酸球性白血病、毛様細

40

50

胞白血病、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫から選択される、[3 1]に記載の方法。

[3 3] 前記新生物が、肺癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、多形神経膠芽腫、髄芽細胞腫、悪性末梢神経鞘腫、黒色腫、NUT 正中癌 (N U T m i d l i n e c a r c i n o m a) 、扁平上皮癌、またはNUT再編成に関連する任意の他の癌腫から選択される、[2 9]に記載の方法。

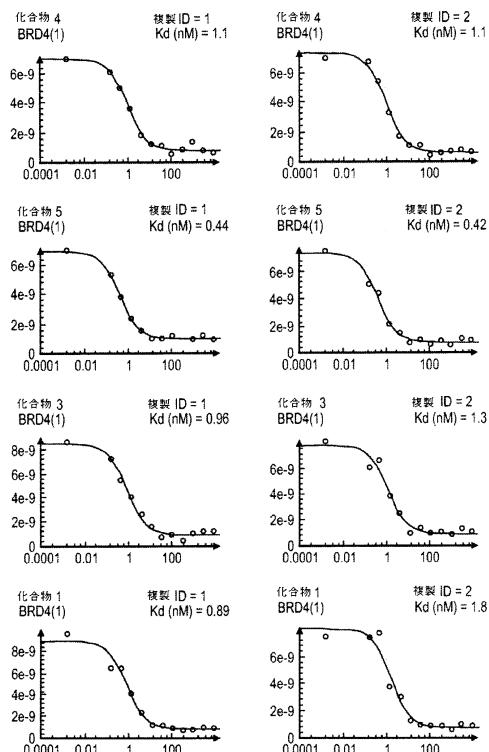
[3 4] 前記新生物がNUT正中癌である、[3 3]に記載の方法。

[3 5] 前記高インスリン血症に関連する状態が、インスリノーマ、先天性高インスリン症、多囊胞性卵巣症候群 (P C O S) 、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群及び胃バイパス術後の患者から選択される、[2 9]に記載の方法。

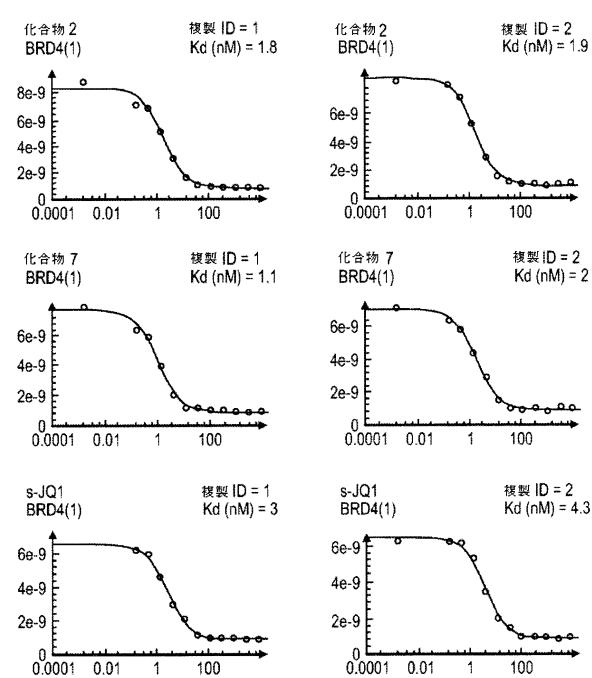
[3 6] 対象において男性の妊娠性を低減する方法であって、有効量の [1] ~ [2 6] のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

10

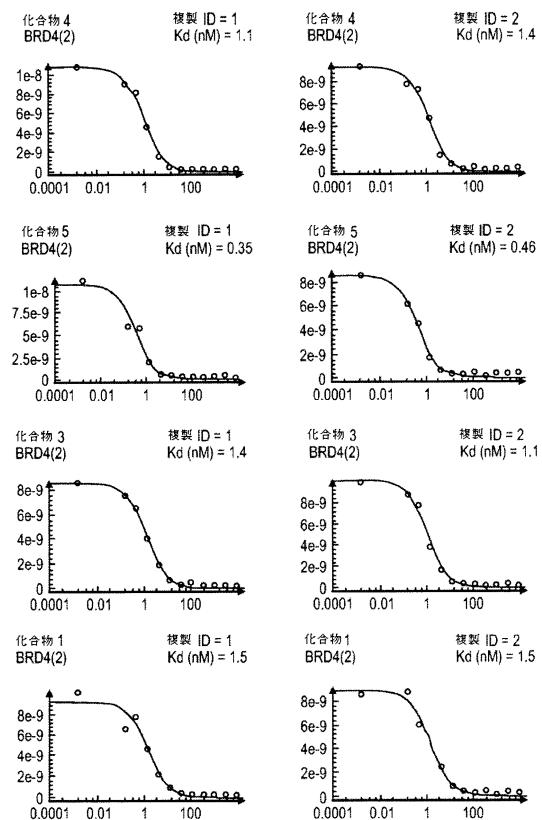
【図1】



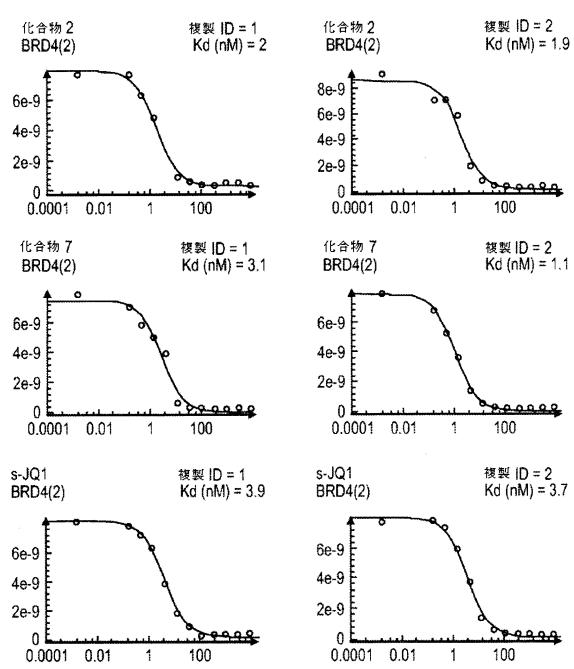
【図2】



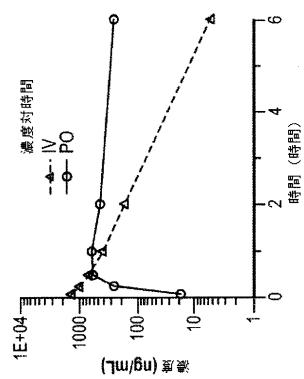
【図3】



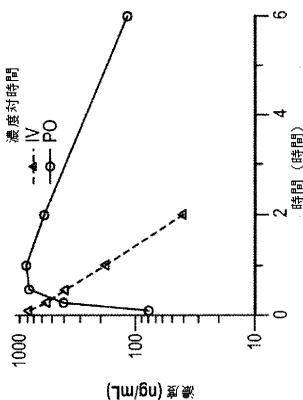
【図4】



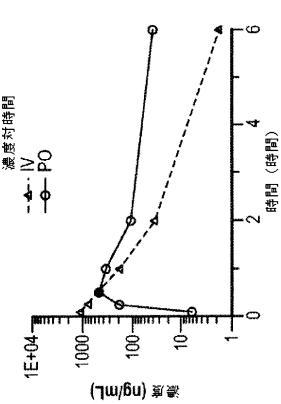
【図5】



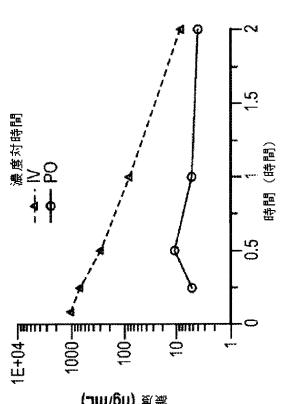
【図6】



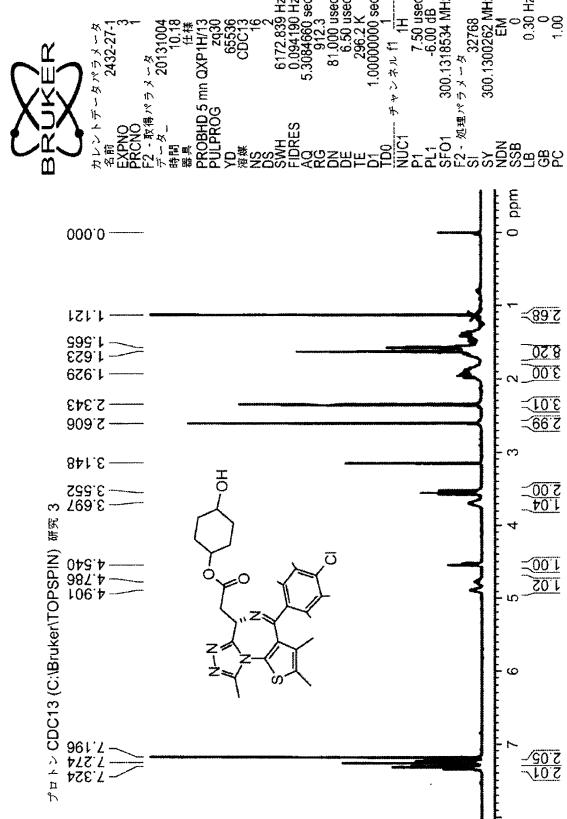
【図7】



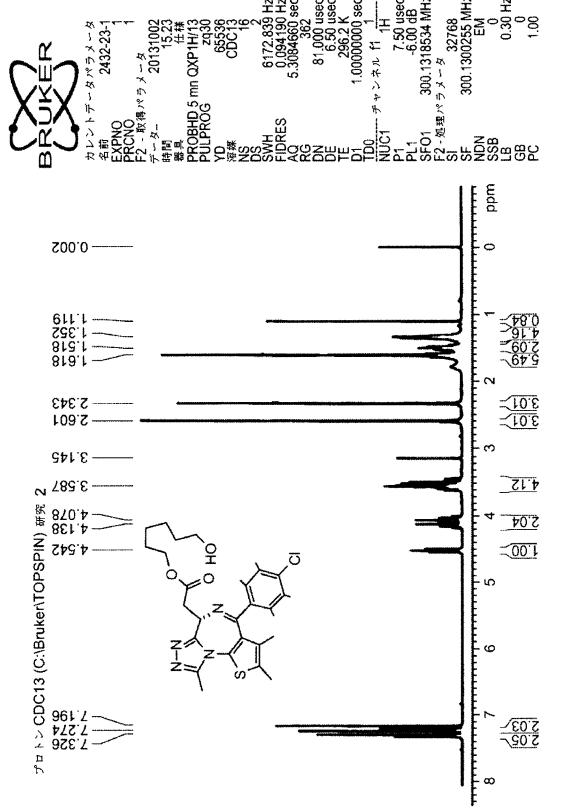
【図8】



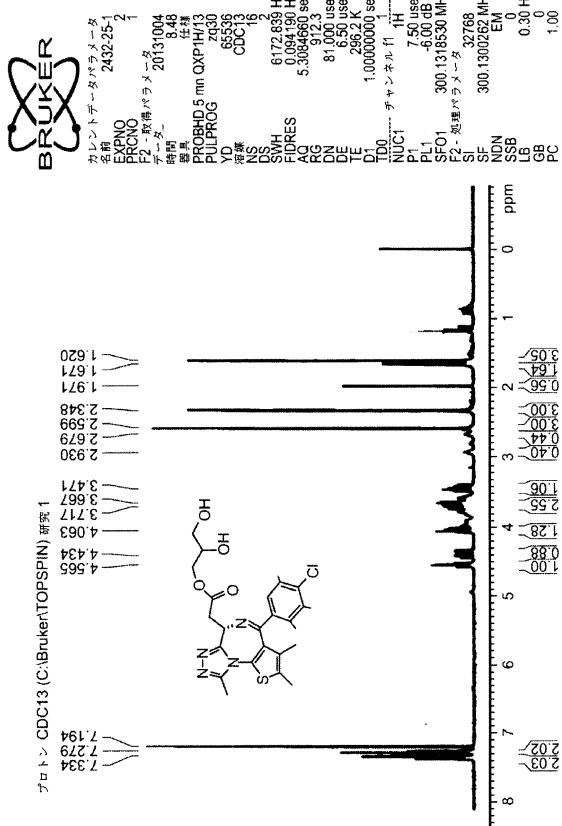
【図 9】



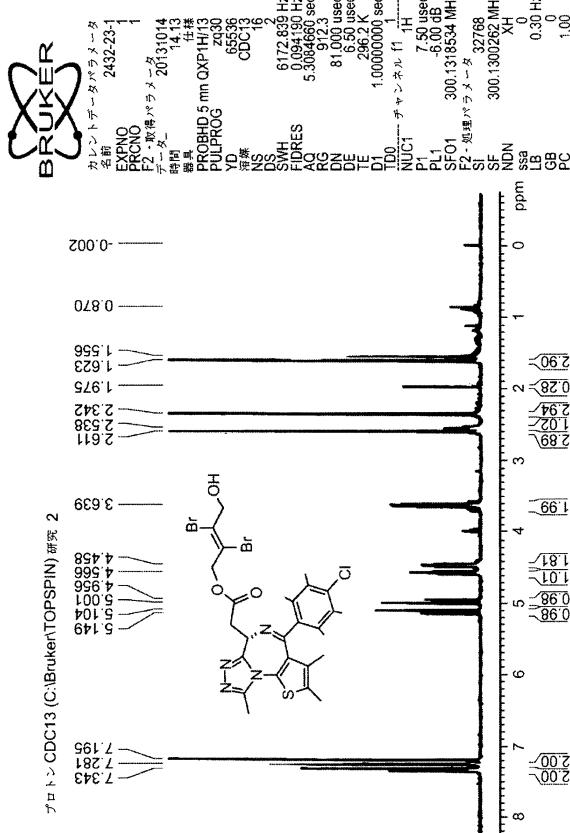
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



フロントページの続き

| (51) Int.CI. | F I |
|-------------------------|--------------------|
| A 6 1 P 7/00 (2006.01) | A 6 1 P 7/00 |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01) | A 6 1 P 3/00 |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01) | A 6 1 P 3/04 |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1 |
| A 6 1 P 9/04 (2006.01) | A 6 1 P 9/04 |
| A 6 1 P 3/08 (2006.01) | A 6 1 P 3/08 |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | A 6 1 P 37/06 |
| A 6 1 P 31/00 (2006.01) | A 6 1 P 31/00 |
| A 6 1 P 33/06 (2006.01) | A 6 1 P 33/06 |
| A 6 1 P 33/02 (2006.01) | A 6 1 P 33/02 |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01) | A 6 1 P 15/00 |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P 25/02 (2006.01) | A 6 1 P 25/02 |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 17/00 |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P 13/08 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P 15/16 (2006.01) | A 6 1 P 13/08 |
| | A 6 1 P 15/16 |

(72)発明者 ケーギー ,マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4 アーリントン , ブランド ストリート 2 8

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2011 / 143669 (WO , A2)
 国際公開第2009 / 084693 (WO , A1)
 国際公開第2014 / 159392 (WO , A1)
 国際公開第2014 / 134583 (WO , A2)
 国際公開第2014 / 068402 (WO , A2)
 特表2014 - 525421 (JP , A)
 特表2013 - 528600 (JP , A)
 国際公開第2006 / 129623 (WO , A1)
 米国特許第05712274 (US , A)

(58)調査した分野(Int.CI. , D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T (S T N)