

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042097

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092635

(22) Дата подачи заявки
2019.06.07

(54) ПОЛУЧЕНИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗЕПИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВЕТ

(31) 18177511.5

(32) 2018.06.13

(33) EP

(43) 2021.03.23

(86) PCT/EP2019/064935

(87) WO 2019/238557 2019.12.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВОРГ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(ЧЖЭЦЗЯН) КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Кемпен Герман (CH), Фар Адель (CA)

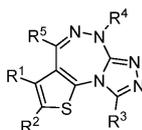
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-9747622

VISHWA DEEPAK ET AL.: "In silico design and bioevaluation of selective benzotriazepine BRD4 inhibitors with potent antiosteoclastogenic activity", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 90, no. 1, 11 February 2017 (2017-02-11), pages 97-111, XP055610415, ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/cbdd.12930, figures 1, 3-4

PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL.: "Benzodiazepines and benzotriazepines as protein interaction inhibitors targeting bromodomains of the BET family", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 1878-1886, XP055070757, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2011.10.080, figures 1, scheme 2
WO-A1-2018221679

(57) Изобретение относится к соединениям формулы



и их фармацевтически приемлемым солям. Данные соединения применимы при лечении воспалительных заболеваний, фиброзных заболеваний и неопластических заболеваний.

B1

042097

042097 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области тиентриазолтриазепиновых соединений, ингибирующих бромодомен, к фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и применению соединений для лечения или предупреждения воспалительных, фиброзных и неопластических заболеваний.

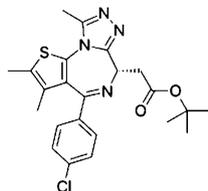
Уровень техники

Содержащие бромодомен белки были включены в виде мишеней при раковых, воспалительных, фиброзных заболеваниях человека, ревматических заболеваниях, астмы, заболеваниях коронарной артерии и сердечно-сосудистых заболеваниях, болезни Альцгеймера, аутизмоподобном синдроме, реакции "трансплантат против хозяина" и различных аутоиммунных состояний (Kertin Klein, "Bromodomain protein inhibition: a novel therapeutic strategy in rheumatic diseases", *Rheumatic and Musculoskeletal Disease Open*, 2018; 4(2), doi: 10.1136/rmdopen-2018-000744). Семейство бромодомена и экстратерминального домена (BET) включает белки BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, которые представляют собой белки, взаимодействующие с ацетилированными гистонами H3/H4. Известно, что белки BET модулируют экспрессию генов, вовлеченных в воспаление, пролиферацию клеток и фиброз.

Ингибиторы BET представляют собой соединения, которые обратимо связываются с белками BET и, таким образом, предотвращают взаимодействие между белком BET и остатками ацетилированного лизина в гистонах и факторах транскрипции.

Ранее авторами настоящего изобретения было показано, что соединения в классе тиентриазолдизазепина способны повышать выработку ApoA1 в гепатоцитах человека; WO 97/09048, WO 2010/049466 и Kempen et al., *Lipid Insights* 2013, 6:47-54.

WO 2011/143669 A2 относится к тиентриазолдизазепинам, например (+)JQ1, для применения в качестве ингибиторов BET при лечении неоплазии и воспалительных заболеваний.



(+)JQ1

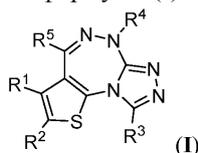
EP 2239264 A1 и WO 2014/159392 A1 также относятся к тиентриазолдизазепинам для применения в качестве ингибиторов BET.

Было обнаружено, что триазолбензодиазепины и триазолбензотриазепины действуют в качестве ингибиторов бромодомена BET вследствие их структурного подобия остаткам ацетилированного лизина (Chung et al., *J. Med. Chem.* 2011; 54:3827-3838; Filippakopoulos et al., *Nature*, 2010, 468:1067-1073; Nicodeme et al., *Nature*, 2010, 468:1119-1123, Filippakopoulos et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20:1878-1886) и вследствие того, что они имеют потенциал в качестве противовоспалительных и противоопухолевых средств. В данной работе представлена кристаллографическая структура комплекса белка бромодомена с указанными выше диазепинами, обеспечивающая, таким образом, рациональный подход к разработке более эффективных соединений. Кроме того, было показано, что такие азепиновые и неазепиновые ингибиторы BRD4 подавляют пролиферацию клеток миеломы посредством нацеливания на экспрессию онкогена c-Myc (Merz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108:16669-74; Delmore et al., *Cell*, 146, 904-917, 2011, Dawson et al., *Nature*, 478, 529-539, 2011).

Остается потребность в улучшенных ингибиторах BET, в частности соединениях, имеющих большую эффективность в качестве ингибиторов бромодомена и которые, следовательно, могут иметь применимое терапевтическое окно *in vivo*, в частности, для применения при лечении рака, воспаления и фиброзных заболеваний.

Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения общей формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли, где R¹-R⁵ указаны ниже, являются эффективными и сильными ингибиторами бромодомена (ингибиторами BET).

Соответственно, в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), способы получения соединений формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I). В частности, соединения формулы (I) применимы в качестве ингибиторов BRD4. Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) для применения в качестве лекарственного препарата. Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) для применения при лече-

нии или предупреждении воспалительного заболевания, фиброзного заболевания или неопластического заболевания, такого как рак, в частности рак крови (лейкоз), у субъекта, нуждающегося в этом.

В настоящем изобретении также представлены соединения формулы (I) для применения в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, фиброзного заболевания или неопластического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения воспалительного заболевания, фиброзного заболевания или неопластического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

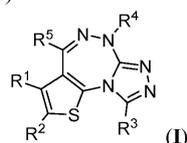
На фиг. 1a-1c проиллюстрирован эффект "соединения 41" (пример 2) и эталонного соединения (+)JQ1 в отношении стимулированного липополисахаридом (LPS) интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа в цельной крови человека.

На фиг. 2 проиллюстрирован эффект "соединения 38" (также называемого "C4"; пример 1) в отношении экспрессии хемокина CCL2 астроцитами человека, стимулированными TNF-альфа и интерфероном-альфа (Т/И).

На фиг. 3a и 3b проиллюстрированы эффекты "соединения 41" (пример 2), "соединения 42" (пример 3) и "соединения 43" (пример 4) и контрольного соединения (+)JQ1 относительно экспрессии коллагена 1A1 (фиг. 3a) или альфа-актина 1 (фиг. 3b) клетками LX2 (линия звездчатых клеток печени), обработанных TGF-бета.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения или их фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся следующей формулой (I):



где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, -ОН и галогена;

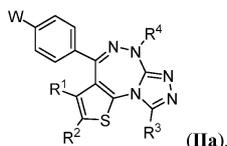
R^4 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила и $^*CH_2COOR^7$;;

R^5 представляет собой фенил, замещенный галогеном;

R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I) R^5 выбран из группы , где W представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод.

В вариантах осуществления соединений формулы (I) представляют собой соединения формулы (IIa) или их фармацевтически приемлемую соль:



где W представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод), в частности W представляет собой хлор.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил, н-бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил(трет-бутил).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил или $^*CH_2COOR^7$..

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой $^*CH_2COOR^7$..

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^4 представляет собой $^*CH_2COOR^7$.. и R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, в частности (C_1-C_4) алкил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R^7 представляет собой водород

или (C₁-C₄)алкил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ представляет собой водород.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ представляет собой (C₁-C₆)алкил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ представляет собой (C₁-C₄)алкил, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил, н-бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил(трет-бутил).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропил(1-метилэтила) и трет-бутил(1,1-диметилэтила).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила и трет-бутила.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁷ представляет собой метил или этил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил или  и R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этил, изопропил(1-метилэтила) и трет-бутил(1,1-диметилэтила).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R⁴ представляет собой  и R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропил(1-метилэтила) и трет-бутил(1,1-диметилэтила).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹ и R² независимо выбран из (C₁-C₆)алкила.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹ и R² независимо выбран из (C₁-C₃)алкила, например, каждый из R¹ и R² независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила и 1-метилэтил(изопропила).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹ и R² независимо выбран из метила и этила.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹ и R² представляет собой этил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) один из R¹ и R² представляет собой этил и один из R¹ и R² представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹ и R² представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R³ представляет собой (C₁-C₆)алкил.

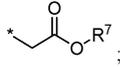
В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R³ представляет собой (C₁-C₃)алкил, например метил, этил, н-пропил или 1-метилэтил(изопропил).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) R³ представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹, R² и R³ представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa) каждый из R¹, R² и R³ представляет собой метил и R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропил(1-метилэтила) и трет-бутил(1,1-диметилэтила).

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa):

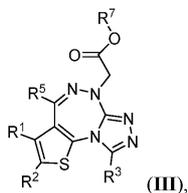
R⁴ представляет собой  ;

R⁷ представляет собой водород или (C₁-C₆) алкил, в частности водород или (C₁-C₄)алкил, например водород, метил, этил, изопропил и трет-бутил, более конкретно метил, этил, изопропил и трет-бутил; каждый из R¹, R² и R³ представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (IIa):

R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил, в частности, (C₁-C₄)алкил; и каждый из R¹, R² и R³ представляет собой метил.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (III) или их фармацевтически приемлемую соль:



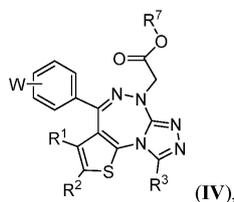
где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, -ОН и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензодиоксолана и бензодиоксана, где указанные арил, гетероарил, бензодиоксолан или бензодиоксан необязательно замещены галогеном или (C_1-C_4) алкоксигруппой; и

каждый R^7 независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (IV) или их фармацевтически приемлемую соль:



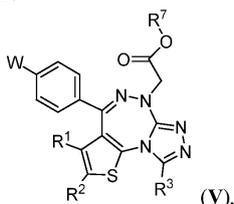
где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, -ОН и галогена;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

W представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод), в частности W представляет собой хлор.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (V) или их фармацевтически приемлемую соль:



где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, -ОН и галогена;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

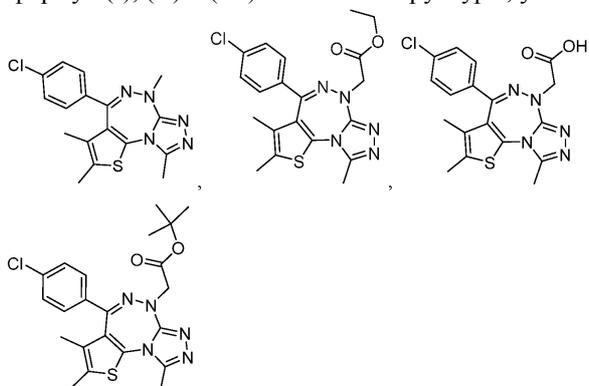
W представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод), в частности W представляет собой хлор.

В вариантах осуществления соединений формулы (IV) и (V) каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, в частности (C_1-C_3) алкила.

В вариантах осуществления соединений формулы (IV) и (V) R^7 выбран из группы, состоящей из водорода или (C_1-C_4) алкила.

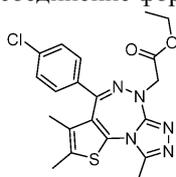
В вариантах осуществления соединений формулы (IV) и (V) каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из (C_1-C_3) алкила, а R^7 выбран из группы, состоящей из водорода или (C_1-C_4) алкила.

Примеры соединений формул (I), (II) и (III) включают структуры, указанные ниже:



или их фармацевтическую соль.

В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой



или его фармацевтическую соль.

Применяемый в данном документе "алкил" относится к алкильным группам с прямой или разветвленной цепью. Алкильные группы, применяемые в данном документе, являются незамещенными.

Термин "(C_m-C_n)" относится к группе с m-n атомами углерода.

Термин "(C₁-C₆)алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примерами C₁₋₆алкилов являются, например, метил, этил, n-пропил, 1-метилэтил(изопропил), n-бутил, 1-метилпропил(втор-бутил), 2-метилпропил(изобутил), 1,1-диметилэтил(трет-бутил), n-пентил, диметилпропил(трет-пентил), 2,2-диметилпропил(неопентил), 3-метилбутил(изопентил), пентан-2-ил(втор-пентил), пентан-3-ил, 3-метилбутан-2-ил или 2-метилбутил. "C₁₋₄алкил" аналогично относится к таким группам, содержащим до 4 атомов углерода.

Применяемый в данном документе термин "галогено" или "галоген" относится к одному из галогенов 17 группы Периодической таблицы. В частности, термин относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Применяемый в данном документе термин "алкокси" означает -O-алкил, где алкил является таким, как указано выше. C₁-C₄-алкокси включает алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Неограничивающие примеры C₁-C₄-алкокси представляют собой метокси, этокси, n-пропилокси, изопропилокси, 2-метил-1-пропилокси и 2-метил-2-пропилокси.

Термин "арил" включает кольцевую систему ароматических углеводородов. Кольцевая система содержит 4n+2 электрона в сопряженной системе π внутри кольца, где все атомы, которые вовлечены в сопряженную систему π, находятся в одной плоскости. Например, "арил" может представлять собой фенил и нафтил. Арильная система сама по себе может быть замещена другими группами.

Термин "гетероарил" включает ароматическое моно- или бициклическое кольцо, включающее один или несколько (например 1-4, в частности 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Кольцо или кольцевая система содержит 4n+2 электрона в сопряженной системе π, где все атомы, которые вносят вклад в сопряженную систему π, находятся в одной плоскости.

Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо. Кольцо может содержать приблизительно до четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно гетероарильное кольцо будет содержать до трех гетероатомов, чаще до двух, например один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по сути не основными, как в случае азота в индоле или пирроле. Обычно количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители аминогруппы в кольце, будет составлять меньше пяти.

Примеры 5-членных гетероарильных групп включают, без ограничения, пирролильные, фуранильные, тиенильные, имидазолильные, фуразанильные, оксазолильные, оксадиазолильные, оксатриазолильные, изоксазолильные, тиазолильные, изотиазолильные, пиразолильные, триазолильные и тетразолильные группы.

Примеры 6-членных гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и тиазинил.

Термин "необязательно замещенный" включает либо группы, структуры, либо молекулы, которые замещены и которые не замещены. Если фрагмент замещен, он может быть замещен в любой точке фрагмента, где это химически возможно и в соответствии с требованиями валентности атомов.

Связь, заканчивающаяся на "*", означает, что связь соединена с другим атомом, который не показан в структуре. Связь, оканчивающаяся внутри циклической структуры и не оканчивающаяся на атоме кольцевой структуры, означает, что связь может быть связана с любым из атомов в кольцевой структуре, где это допускается валентностью. Применяемые в данном документе "соединения по настоящему изобретению" включают соединения, характеризующиеся формулой (I), приведенной выше, и их фармацевтически приемлемые соли. Они могут включать соли присоединения кислоты и основания соединений. Они могут представлять собой соли присоединения кислоты и основания соединений.

Пригодные соли присоединения кислоты образованы из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетатные, аспаргатные, бензоатные, безилатные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, боратные, камсилатные, цитратные, эдисилатные, эсилатные, формиатные, фумаратные, глюцепатные, глюконатные, глюкуроонатные, гескафторфосфатные, гибензатные, гидрохлоридные/хлоридные, гидробромидные/бромидные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтилатные, 1,5-нафталиндисульфатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памо-

атные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрогенфосфатные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, тарtratные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Пригодные соли присоединения основания образованы из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению предпочтительно образованы посредством добавления любой известной кислоты, применимой для образования фармацевтических солей. Применимые соли присоединения кислот приведены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., Univ. of the Sciences in Philadelphia (2005). Предпочтительными кислотами для образования солей являются соляная кислота (HCl), бромистоводородная кислота (HBr), серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть получены, например, посредством одного или нескольких из следующих способов:

(i) посредством обеспечения реакции соединения по настоящему изобретению с необходимыми кислотой или основанием;

(ii) посредством удаления неустойчивой в присутствии кислоты или основания защитной группы из подходящего прекурсора соединения по настоящему изобретению или посредством раскрытия кольца подходящего циклического прекурсора, например лактона или лактама, с использованием необходимых кислоты или основания; или

(iii) посредством преобразования одной соли соединения по настоящему изобретению в другую посредством реакции с соответствующей кислотой или основанием или посредством подходящей ионообменной колонки.

Данные способы обычно осуществляют в растворе. Полученная в результате соль может осаждаться, и ее можно собирать посредством фильтрации или ее можно восстанавливать посредством выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученной в результате соли может варьировать от полной ионизации до практического отсутствия ионизации.

Соединения и соли, описанные в данном документе, могут быть мечеными изотопами (или "мечеными радиоизотопами"). Соответственно, один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры радионуклидов, которые могут быть включены, содержат ^2H (также называемый "D" - дейтерий), ^3H (также называемый "T" - тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{13}N , ^{15}N , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{25}I , ^{32}P , ^{35}S и т.п. Используемый радионуклид будет зависеть от конкретного применения данного радиоактивно-меченого производного. Например, для конкурентных анализов *in vitro* зачастую применяют ^3H или ^{14}C . Для применения в радиовизуализации зачастую применяют ^{11}C или ^{18}F .

Меченные изотопами соединения обычно могут быть получены посредством обычных способов, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным, с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо ранее использованного немеченого реагента.

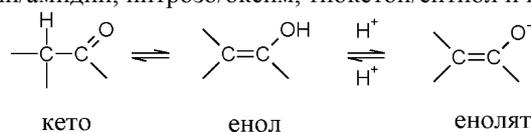
Селективная замена водорода на дейтерий в соединении может модулировать метаболизм соединения, свойства РК/PD соединения и/или токсичность соединения. Например, дейтерирование может повышать период полувыведения или снижать выведение соединения *in vivo*. Дейтерирование также может ингибировать образование токсичных метаболитов, улучшая таким образом безопасность и переносимость. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает дейтерированные производные соединений формулы (I). Применяемый в данном документе термин "дейтерированное производное" относится к соединениям по настоящему изобретению, в которых в конкретном положении по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием. Например, один или несколько атомов водорода в C_{1-4} алкильной группе могут быть заменены дейтерием с образованием дейтерированной C_{1-4} алкильной группы, например CD_3 .

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы или их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ВЕТ.

Также следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут демонстрировать полиморфизм и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ВЕТ.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в ряде различных таутомерных форм, и ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание сомнений, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм и только одна конкретно описана или показана, то тем не менее все остальные охватываются соединениями по настоящему

изобретению. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольную и енолятную формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрирована ниже), имин/енамин, амид/иминовый спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



Эффекты *in vivo* соединения по настоящему изобретению могут быть частично вызваны одним или несколькими метаболитами, которые образованы в организме человека или животного после введения соединения по настоящему изобретению.

Также следует понимать, что пригодное фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) также образует аспект настоящего изобретения. Соответственно, соединения по настоящему изобретению охватывают пролекарственные формы соединений, и соединения по настоящему изобретению могут быть введены в форме пролекарства, которое представляет собой соединение, которое распадается в организме человека или животного для высвобождения соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена меняющая свойства группа. Примеры пролекарств включают *in vivo* отщепляемые сложноэфирные производные, которые могут быть образованы на карбоксильной группе или гидроксильной группе в соединении по настоящему изобретению, и *in-vivo* отщепляемые амидные производные, которые могут быть образованы на карбоксильной группе или аминогруппе в соединении по настоящему изобретению.

Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения по настоящему изобретению, определенные выше, которые становятся доступными в результате органического синтеза и которые становятся доступными в организме человека или животного посредством расщепления их пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), которые получены посредством органического синтеза, а также такие соединения, которые продуцируются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-прекурсора, которое представляет собой соединение формулы (I), может представлять собой соединение, полученное синтетическим способом, или соединение, полученное метаболическим способом.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения по настоящему изобретению представляет собой пролекарство, которое основано на целесообразном медицинском заключении о его пригодности для введения в организм человека или животного без нежелательных фармакологических активностей и без чрезмерной токсичности.

Различные формы пролекарств описаны, например, в следующих документах: *Methods in Enzymology*, том 42, с. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); *Design of Pro-drugs*, под ред. H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); *A Textbook of Drug Design and Development*, под ред. Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, раздел 5 "Design and Application of Pro-drugs", H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); T. Higuchi и V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, том 14; и E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Применяемые в данном документе термины "подвергать лечению" или "лечение" относятся к любым признакам успеха в лечении или облегчении заболевания, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как облегчение; ремиссия; уменьшение симптомов или повышение переносимости патологии или состояния для пациента; замедление скорости ухудшения или затухания; обеспечение менее изнурительной конечной точки ухудшения; улучшение физического или психического благополучия пациента. Термин "подвергать лечению" и его спряжения включают предупреждение патологии, состояния или заболевания.

Применяемое в данном документе "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания достаточно для получения эффекта такого лечения в отношении заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

Фармацевтические композиции.

В настоящем изобретении также представлены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений по настоящему изобретению, в комбинации с одни или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества включают, без ограничения, наполнители, связывающие средства, смазывающие средства, консерванты, воду, буферы и разрыхлители. Композиции могут быть в форме твердых веществ или жидко-

стей, составленных для перорального введения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоев), для наружного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или аэрозоля жидкости), для введения посредством инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения, например растворы или суспензии, пригодные для парентерального введения (например, стерильный водный или масляный раствор для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутривнутрибрюшинного дозирования или в виде суппозитория для ректального дозирования).

Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества представляют собой такие соединения, растворы, вещества или материалы, которые можно применять для получения составов соединений по настоящему изобретению, которые пригодны для введения субъекту. В частности, носители и вспомогательные вещества по настоящему изобретению представляют собой вещества, применимые для получения фармацевтических композиций, которые обычно являются безопасными, нетоксичными и не являющимися ни биологически, ни иным образом нежелательными и которые могут представлять фармакологически подходящие профили, и включают носители и вспомогательные вещества, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения для человека. Пригодные фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества хорошо известны в данной области и могут быть определены специалистом в данной области, как того требует клиническая ситуация. Пригодные носители и вспомогательные вещества приведены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., Univ. of the Sciences in Philadelphia (2005).

Специалист в данной области поймет, что разбавители, применяемые для парентерального или перорального введения, включены в объем терминов "носители" и "вспомогательные вещества". Примеры применимых носителей и вспомогательных веществ включают солевой раствор, забуференный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол, пропиленгликоль, полисорбат 80 (Tween™-80), поли(этилен)гликоль 300 и 400 (PEG 300 и 400), пегилированное касторовое масло (например, Cremophor™ EL), полоксамер 407 и 188, циклодекстрин или производное циклодекстрина (в том числе HPCD ((2-гидроксипропил)циклодекстрин) и (2-гидроксиэтил)циклодекстрин; см, например, публикацию заявки на патент США 20060194717), гидрофильные и гидрофобные носители и их комбинации. Гидрофобные носители включают, например, жирные эмульсии, липиды, пегилированные фосфолипиды, полимерные матрицы, биосовместимые полимеры, липосферы, везикулы, частицы и липосомы. Вспомогательные вещества, носители и разбавители, включенные в состав, имеют различные цели в зависимости, например, от природы лекарственного средства, способа введения и цели, для которой применяют состав. Примеры обычно применяемых вспомогательных веществ включают, без ограничения, стабилизирующие средства, солюбилизующие средства, эмульгаторы, суспендирующие или изменяющие вязкость средства, инертные разбавители, наполнители, разрыхлители, связывающие средства, смачивающие средства, смазывающие средства, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие средства, подсластители, ароматические средства, вкусовые средства, красящие средства, средства для облегчения введения и их комбинации.

Композиции могут дополнительно содержать обычные носители и вспомогательные вещества, такие как кукурузный крахмал или желатин, лактозу, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия, альгиновую кислоту, краскармеллозу натрия и крахмалгликолят натрия.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества также включают средства, регулирующие тоничность, которые делают композицию изотоничной крови; они особенно необходимы в составах для инъекций. Пригодные средства, регулирующие тоничность, включают, без ограничения, моносахариды, дисахариды, трисахариды, сахарные спирты и их смеси. Предпочтительные средства представляют собой сахарозу, декстрозу, трегалозу, маннит, лактозу, глицерин и сорбит.

Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии состояния представляет собой количество, достаточное для облегчения симптомов у теплокровных животных, в частности у человека, а именно симптомов состояния, или для замедления прогрессирования состояния.

Количество активного ингредиента, которое соединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением однократной дозы лекарственной формы, обязательно будет варьировать в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,1 мг до 0,5 г активного средства, например от 0,5 до 100 мг активного средства, соединенных с соответствующим и приемлемым количеством вспомогательных веществ, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 98 вес.% от общей композиции.

Размер дозы соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей естественным образом будет варьировать в соответствии с природой и тяжестью состояний, воз-

раста и пола животного или пациента и пути введения согласно хорошо известным принципам медицины.

При использовании соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей обычно его вводят таким образом, что суточная доза находится в диапазоне, например суточная доза выбрана из дозы от 0,1 до 100 мг/кг, от 1 до 75 мг/кг, от 1 до 50 мг/кг, от 1 до 20 мг/кг или от 5 до 10 мг/кг веса тела, при необходимости, в разделенных дозах. Как правило, при использовании парентерального пути будут вводить более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутривнутрибрюшинного введения обычно будет применяться доза, например, в диапазоне от 0,1 до 30 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения посредством ингаляции будет применяться доза, например, в диапазоне от 0,05 до 25 мг/кг веса тела. Соединение по настоящему изобретению можно вводить перорально, например, в форме таблетированной или капсулированной дозированной формы. Суточная доза, которую вводят перорально, может составлять, например, общую суточную дозу, выбранную из доз от 1 до 1000 мг, от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 25 до 500 мг. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению вводят парентерально, например посредством внутривенного введения. В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

Синтез.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены посредством последовательных химических преобразований с использованием соответствующим образом выбранных защитных групп. Термин "защитная группа" относится к химической группе, которая демонстрирует следующие характеристики: 1) она реагирует со специфической функциональностью с получением защищенного субстрата, устойчивого к предполагаемым реакциям, от которых необходима защита; 2) ее можно селективно удалять с защищенного субстрата с получением требуемой функциональности и 3) ее можно удалять с хорошим выходом посредством реагентов, совместимых с другой(ими) функциональной(ыми) группой(ами), присутствующей(ими) или образующейся(имися) в таких предполагаемых реакциях. Примеры подходящих защитных групп можно найти в Wuts and Greene (2007), Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4-е изд. (John Wiley & Sons, Inc., New York). Предпочтительные защитные аминогруппы включают, без ограничения, бензилоксикарбонил (CBz), т-бутилоксикарбонил (Boc), т-бутилдиметилсилил (TBDMS), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), 6-нитровератрилокси карбонил (Nvoc), нитропиперонил, пиренилметоксикарбонил, бензил, нитробензил, диметоксибензил, 5-бром-7-нитроиндолил и т.п. Предпочтительные гидроксильные защитные группы включают ацетил, бензоил, бензил, тетрагидропиранил, TBDMS, метокси- или этоксиметилэфир и т.д. Предпочтительные карбоксильные защитные группы включают, без ограничения, метил, этил, бензоил, TBDMS, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, (2-(триметилсилил)этокси)метил, фенильные и нитрофенильные сложные эфиры, этильные, метильные и фенильные сложные тиоэфиры и т.п.

Способы и промежуточные соединения, применяемые для получения соединений по настоящему изобретению, включают, без ограничения, иллюстративные примеры, описанные ниже в разделе "Примеры". Данные промежуточные соединения сами по себе представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Терапевтические варианты применения.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения пациента, страдающего неопластическим заболеванием, таким как рак, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, соответствующего формуле (I), (II), (IIa), (III), (IV) или (V), включая любые конкретные соединения, описанные в данном документе.

Также представлен способ лечения воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит или острый респираторный дистресс-синдром, у субъекта посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соответствующего формуле (I), (II), (IIa), (III), (IV) или (V), включая любые конкретные соединения, раскрытые в данном документе.

Также представлен способ лечения фиброзного заболевания, такого как неалкогольный стеатозный гепатит, идиопатический фиброз легких или тяжелая сердечная недостаточность, у субъекта посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соответствующего формуле (I), (II), (IIa), (III), (IV) или (V), включая любые конкретные соединения, раскрытые в данном документе.

Принимая во внимание их потенциальное влияние на выработку apoA1, субъекты, которых можно лечить соединениями или композициями по настоящему изобретению, также могут включать пациентов, испытывающих или подверженных высокому риску развития острых коронарных синдромов, инсульта или заболевания периферических артерий.

Предпочтительно соединения или соединения, описанные в данном документе, вводят в форме фармацевтической композиции, как описано выше. Специалистам в данной области будет понятно, что подходящие дозы будут варьировать в зависимости от конкретного соединения, пути введения, состояния, подлежащего лечению, и метаболического статуса пациента. Как правило, будут эффективными суточные дозы от 1 до 500 мг. Эффективные уровни дозирования можно определить с помощью иссле-

дований диапазона доз, которые являются общепринятыми и находятся в компетенции специалистов в данной области. Дозирование может быть непрерывным (например, посредством внутривенного катетера) или стандартные дозы можно вводить перорально один или несколько раз в день по мере необходимости для поддержания эффективной концентрации *in vivo*.

Совместное введение.

Способы лечения в соответствии с настоящим изобретением или соединения по настоящему изобретению для применения при лечении состояний, определенных в данном документе, можно применять в качестве монотерапии или они могут представлять собой комбинированную терапию с дополнительным активным средством. Например, если состояние представляет собой воспалительное заболевание, соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другим противовоспалительным средством. Примеры противовоспалительных средств включают, без ограничения, стероидные соединения, например агонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как дексаметазон или преднизолон, или нестероидные соединения, такие как индометацин, напроксен, ибупрофен, целекоксиб, метотрексат, или ингибиторы TNF, такие как адалимумаб или инфликсимаб, или антагонисты IL-6, такие как тоцилизумаб.

Например, если состояние представляет собой фиброзное заболевание, соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другим противофиброзным средством. Примеры противофиброзных средств включают, без ограничения, ингибиторы синтеза коллагена, такие как пирфенидон, или ингибиторы тирозинкиназы, такие как нинтеданиб.

Например, если состояние представляет собой неопластическое заболевание, соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другим противоопухолевым средством. Примеры противоопухолевых средств включают, без ограничения, антрациклиновые соединения, такие как доксорубин, ингибиторы киназы, такие как траметиниб, ингибиторы сигнального пути Hedgehog, такие как сонидегиб, или блокаторы лиганда запрограммированной смерти клетки 1, такие как дурвалумаб.

Например, соединения по настоящему изобретению можно совместно вводить с известными средствами для ингибирования пролиферации лейкоцитов и лимфоцитов, такими как даунорубин, цитарабид, соли платины или блеомицин.

Термины "совместное введение", "совместно введенный" и т.п. при использовании в данном документе предназначены для обозначения применения соединений по настоящему изобретению и любых ингибирующих средств. Совместное применение может осуществляться одновременно или последовательно в любом порядке. В настоящем изобретении соединения можно объединять в одну фармацевтическую композицию или их можно помещать в отдельные композиции и вводить пациенту в различные моменты времени в рамках одного лечения.

Следующие примеры представлены с иллюстративной целью и предназначены для подробной иллюстрации и пояснения настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения не ограничен представленными примерами.

Примеры

Сокращения:

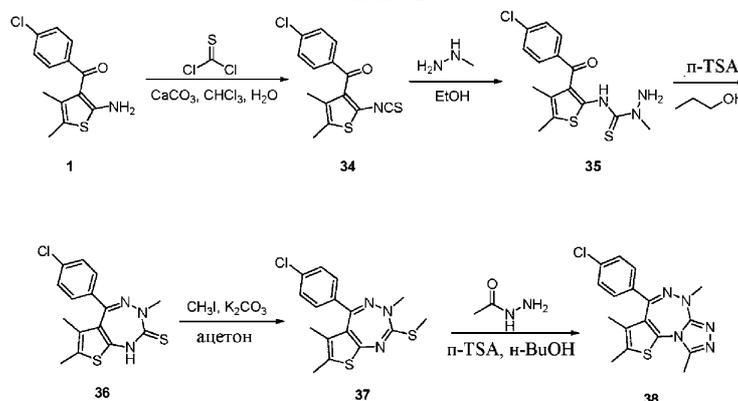
AsOH	уксусная кислота
Woc	трет-бутилоксикарбонил
DCM	дихлорметан
DI EA	диизопропилэтиламин
DMEM	модифицированная по способу Дульбекко среда

	Игла
DMF	N,N-диметилформамид
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
ELISA	твердофазный иммуноферментный анализ
EtOH	этанол
FCS	эмбриональная телячья сыворотка
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	2-пропанол
LPS	липополисахарид
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
NaOAc	ацетат натрия
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
PEG	поли(этиленгликоль)
насыщ.	насыщенный
tBu	<i>трет</i> -бутил
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота

Титульные соединения из примеров 1-4 были названы с использованием ChemDraw® Professional, версия 17.1.0.105(19).

Пример 1. 4-(4-Хлорфенил)-2,3,6,9-тетраметил-6Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазол[3,4-с][1,2,4]триазепин ("соединение 38").

Схема 1



3-[(4-Хлорфенил)карбонил]-4,5-диметилтиофен-2-амин (1).

В круглодонную колбу с тремя горлышками объемом 2 л помещали 3-(4-хлорфенил)-3-оксoproпаннитрил (60 г, 334,07 ммоль, 1,00 экв.), этанол (600 мл), бутан-2-он (26,5 г, 367,52 ммоль, 1,10 экв.), серу (12 г, 374,3 ммоль элементарной серы) и морфолин (32,3 г, 370,75 ммоль, 1,11 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при 85°C, а затем концентрировали в вакууме. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×400 мл этилацетата и органические слои объединяли. Смесь промывали с помощью 2×300 мл H₂O, 1×200 мл насыщенного хлорида натрия (водн.), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это обеспечивало 45 г (169,33 ммоль, 51%) 3-[(4-хлорфенил)карбонил]-4,5-диметилтиофен-2-амин (1) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48-7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

(4-Хлорфенил)(2-изотиоцианато-4,5-диметилтиофен-3-ил)метанон (34).

В круглодонную колбу с тремя горлышками объемом 250 мл помещали хлороформ/H₂O = 1/2 (60 мл), CaCO₃ (7,5 г) и тиофосген (36,5 мл). Затем следовало добавление раствора 1 (10 г, 37,63 ммоль, 1,00 экв.) в хлороформе (70 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Затем реакцию гасили посредством добавления 30 мл воды. Смесь

промывали с помощью 4×200 мл H₂O, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это обеспечивало 13 г (112%) соединения 34 в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-Амино-1-метил-3-(3-(4-хлорбензоил)-4,5-диметилтиофен-2-ил)тиомочевина (35).

В круглодонную колбу с тремя горлышками объемом 250 мл помещали соединение 34 (13 г, макс. 37,63 ммоль, 1,00 экв.) и этанол (100 мл). Затем следовало добавление метилгидразина (4,875 г, 105,81 ммоль, 1,00 экв.) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и высушивали в печи при пониженном давлении. Это обеспечивало 4,6 г (35% в ходе двух стадий, 13,0 ммоль) соединения 35 в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,56-7,54 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40-7,37 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,76-3,69 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

5-(4-Хлорфенил)-3,6,7-триметил-1H-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-2(3H)-тион (36).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали соединение 35 (4,6 г, 13,00 ммоль, 1,00 экв.), пропан-1-ол (50 мл) и TsOH (224 мг, 1,30 ммоль, 0,10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества собирали посредством фильтрации. Твердое вещество высушивали в печи при пониженном давлении. Это обеспечивало 2,2 г (50%, 6,55 ммоль) соединения 36 в виде коричневого твердого вещества.

MS (ES, масса/заряд): 336 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10,96 (s, 1H), 7,56-7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44-7,42 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

5-(4-Хлорфенил)-3,6,7-триметил-2-(метилтио)-3H-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин (37).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали соединение 36 (700 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.), пропан-2-он (30 мл), карбонат калия (2,88 г, 20,84 ммоль, 10,00 экв.) и йодметан (0,2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Затем реакцию гасили посредством добавления 50 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл дихлорметана и органические слои объединяли. Смесь промывали с помощью 3×200 мл H₂O, 1×200 мл хлорида натрия (водн.), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это обеспечивало 750 мг (колич., 2,14 ммоль) неочищенного соединения 37 в виде желтого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,40-7,32 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

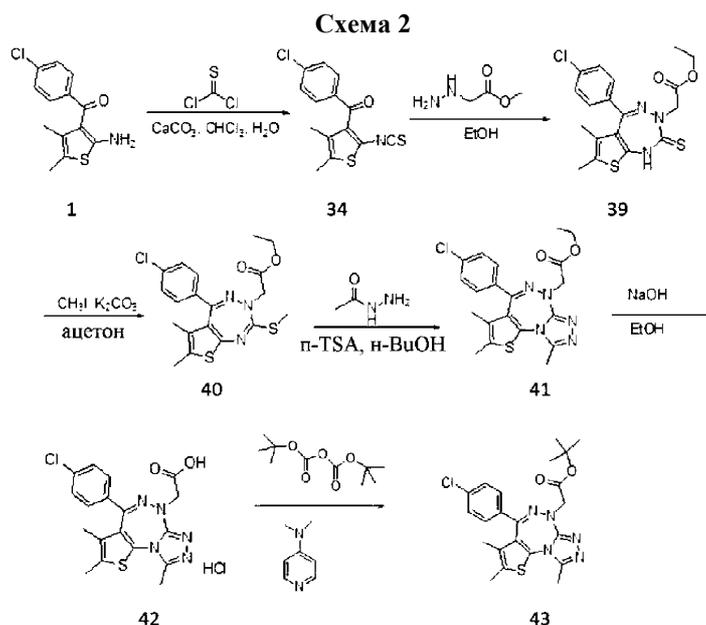
2,3,6,9-Тетраметил-4-(4-хлорфенил)-6H-тиено[3,2-f]-триазол[4,3-a][1,3,4]триазепин (38).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали соединение 37 (700 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), n-BuOH (25 мл), p-TSA (34,4 мг, 0,10 экв.) и ацетогидразид (148 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Затем реакцию гасили посредством добавления 4 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл дихлорметана и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/1). Это обеспечивало 105,6 мг (15%) соединения 38 в виде светло-желтого твердого вещества.

MS (ES, масса/заряд): 358 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,45-7,42 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,37-7,34 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

Примеры 2-4.



(4-Хлорфенил)(2-изоиоцианато-4,5-диметилтиофен-3-ил)метанон (34).

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор соединения 1 (10 г, 37,63 ммоль, 1,00 экв.) в 90 мл хлороформа, CaCO₃ (7,5 г, 1,90 экв.), воды (40 мл) и хлорметанкарботиоил хлорида (22 г, 191,33 ммоль, 4,70 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Смесь промывали с помощью 4×100 мл солевого раствора, а затем концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:20). Это обеспечивало 8,2 г (71%) (4-хлорфенил)(2-изоиоцианато-4,5-диметилтиофен-3-ил)метанона в виде коричневого масла.

Этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-сульфанилиден-1Н,2Н,3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетат (39).

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор соединения 34, (4-хлорфенил)(2-изоиоцианато-4,5-диметилтиофен-3-ил)метанон, (6 г, 19,49 ммоль, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (40 мл), гидрохлориде этил-2-гидразинилацетата (3 г, 19,41 ммоль, 1,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Раствор разводили с помощью 100 мл ЕА и полученную в результате смесь промывали с помощью 3×30 мл солевого раствора. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). Это обеспечивало 5,2 г (65%) этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-сульфанилиден-1Н,2Н,3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетата, 39, в виде желтого твердого вещества.

Этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-(метилсульфанил)-3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетат (40).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали соединение 39, этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-сульфанилиден-1Н,2Н,3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетат, (5,2 г, 12,75 ммоль, 1,00 экв.), СН₃И (3,6 г, 25,36 ммоль, 2,00 экв.), карбонат калия (5,6 г, 40,52 ммоль, 3,00 экв.) и ацетон (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Раствор разводили с помощью 100 мл ЕА и смесь промывали с помощью 3×40 мл солевого раствора. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:15). Это обеспечивало 5,4 г (100%) этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-(метилсульфанил)-3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетата, 40, в виде желтого твердого вещества.

Пример 2. Этил-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазол[3,4-с][1,2,4]триазепин-6-ил)ацетат ("соединение 41").

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор соединения 40, этил-2-[5-(4-хлорфенил)-6,7-диметил-2-(метилсульфанил)-3Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазепин-3-ил]ацетата, (600 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.) в изопропаноле (15 мл), р-TSA (26 мг, 0,10 экв.) и ацетогидразиде (200 мг, 2,70 ммоль, 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 90°C. Смесь концентрировали и остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (3:2). Это обеспечивало 0,21 г (34%) этил-2-[7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,9,11,12-пентааза-трицикло[8.3.0.0^{2,6}]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаэн-9-ил]ацетата, 41, в виде желтого твердого вещества.

LCMS (33, ESI): RT = 5,29 мин, масса/заряд = 429,95 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,33-7,40 (m, 4H), 4,60 (d, br, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,02 (t, 3H).

Пример 3. Гидрохлорид 2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазол[3,4-с][1,2,4]триазепин-6-ил)уксусной кислоты ("соединение 42").

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали соединение 41, этил-2-[7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,9,11,12-пентаазатрицикло[8.3.0.0[^][2,6]]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаэн-9-ил]ацетат, (3 г, 6,98 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (20 мл) и хлороводород (12н.) (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 50°C, а затем концентрировали в вакууме. Это обеспечивало 2,6 г (85%) гидрохлорида 2-[7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,9,11,12-пентаазатрицикло[8.3.0.0[^][2,6]]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаэн-9-ил]уксусной кислоты, 42, в виде желтого твердого вещества.

LCMS (33, ESI): RT=1,87 мин, масса/заряд = 401,85 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,48 (m, 4H), 4,50 (d, br, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Пример 4. трет-Бутил-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[2,3-е][1,2,4]триазол[3,4-с][1,2,4]триазепин-6-ил)ацетат ("соединение 43").

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор соединения 42, гидрохлорида 2-[7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,9,11,12-пентаазатрицикло[8.3.0.0[^][2,6]]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаэн-9-ил]уксусной кислоты (2,2 г, 5,02 ммоль, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (50 мл), N,N-диметилпиридин-4-амине (600 мг, 4,91 ммоль, 1,00 экв.) и ди-трет-бутилбикарбонате (2,3 г, 10,54 ммоль, 2,00 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 ч при 50°C. Смесь охлаждали и остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с двумя следующими условиями: колонка, Xbridge Shield RP 18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 50 ммоль NH₄HCO₃ и CH₃CN (10,0% CH₃CN до 28,0% в течение 2 мин, до 46,0% в течение 10 мин, до 100,0% в течение 1 мин, до 10,0% в течение 1 мин); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало 0,8 г (35%) трет-бутил-2-[7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,9,11,12-пентаазатрицикло[8.3.0.0[^][2,6]]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаэн-9-ил]ацетата, 43, в виде желтого твердого вещества.

LCMS (33, ESI): RT=7,60 мин, масса/заряд = 458,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,31-7,40 (m, 4H), 4,50 (d, br, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Пример 5. Ингибирование бромодомена 4.

Анализы AlphaScreen осуществляли в соответствии с описанием Philpott et al Mol Biosyst. 2011; 7:2899-2908. Получали 12-точечное серийное разведение лигандов 1:2 с получением конечного диапазона концентраций для анализа 0-250 мкМ. В анализах применяли пептид YSGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRK (биотин). Буферные условия, применяемые во всех экспериментах, представляли собой 25 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,1% BSA, с добавлением 0,05% CHAPS. В качестве эталонного соединения применяли (+)JQ-1.

Таблица 1

Эффективность тиенотриазолтриазепинов в качестве ингибитора BRD4, выраженная в виде IC-50 (нМ)

Соединение	IC-50 (нМ)
38	150
41	11
42	290
43	100
(+)JQ1	280

Данные в табл. 1 демонстрируют подобную или улучшенную эффективность ингибирования BRD4 тиенотриазолтриазепинами, раскрытыми в данном документе, по сравнению с эталонным соединением (+)JQ1.

Пример 6. Ингибирование пролиферации лейкоза и клеточных линий множественной миеломы.

"Соединение 38" (пример 1) разводили в 100% DMSO с образованием 1000-кратно концентрированного исходного раствора с концентрацией 300 мкМ. Полулогарифмическое разбавление осуществляли в 100% DMSO. Клетки культивировали в DMEM, содержащем 10% FCS и пенициллин/стрептомицин. Для анализов клетки высевали в 150 мкл среды на 96-луночный планшет для культуры клеток и инкубировали при 37°C в течение ночи перед добавлением соединения. "Соединение 38" получали в виде предварительного разбавления в среде, которая была 16-кратно концентрирована до конечной концентрации анализа. На следующий день после высевания клеток к клеткам добавляли 10 мкл предварительно разведенного соединения (разведение 1:16). Обработка клеток с помощью 0,1% DMSO и стауропорина (1,0E-05M) выступала в качестве высокого контроля (100% жизнеспособность) и низкого контроля (0% жизнеспособность) соответственно. Измерение воздействия "соединения 38" на жизнеспособ-

ность клеток осуществляли следующим образом: во внутренние лунки 96-луночных планшетов высевали 2500 клеток/лунку в 150 мкл полной среды. На следующий день после высевания клеток в среду добавляли тестовое соединение для достижения конечной концентрации и инкубировали в течение 72 ч при 37°C при 5% CO₂ в воздухе в зависимости от среды. Затем добавляли 15 мкл аламарового синего реагента и флуоресценцию при 590 нм измеряли через 3-5 ч инкубации при 37°C, 5% CO₂ с использованием флуориметра.

Исходные данные были преобразованы в процент жизнеспособности клеток относительно высокого контроля (0,1% DMSO) и низкого контроля (1E-05M стауроспорина), которые были установлены на 100 и 0% соответственно. Расчет IC₅₀ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism с моделью подбора сигмоидального ответа с переменным наклоном, с использованием 0% роста клетки в качестве нижнего ограничения или без ограничения (как указано) и 100% роста клеток в качестве верхнего ограничения.

"Соединение 38" сравнивали с эталонным соединением (+)JQ1.

Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют четкое ингибирование роста клеток "соединением 38" в двух различных клеточных линиях острой миеломы и трех различных клеточных линиях множественной миеломы, несмотря на несколько более низкий эффект, чем у эталонного соединения.

Таблица 2

Ингибирование роста клеток "соединением 38" и (+)JQ1. (Значения выражают IC₅₀ в нМ)

Тип рака	Клеточная линия	38	(+)JQ1
AML	HL-60	810	260
AML	KG1	810	350

Множественная миелома	KMS-12-BM	270	120
Множественная миелома	LP-1	360	120
Множественная миелома	OPM-2	260	95

Пример 7. Противовоспалительные эффекты.

К цельной человеческой крови (антикоагулированной гепарином) добавляли ингибиторы ВЕТ (из растворов 10 мМ DMSO) в ходе инкубации в течение 24 ч при 37°C в присутствии 10 нг/мл липополисахарида (LPS). Конечная концентрация DMSO была менее 0,01%. Выработка цитокинов только с 0,01% DMSO в отсутствие LPS была ниже уровня обнаружения.

Выработка воспалительных цитокинов интерлейкина 1 бета (IL-1beta), интерлейкина 6 (IL-6) и TNF-альфа ингибировалась "соединением 41" (пример 2) с IC₅₀ от 6 до 60 нМ соответственно. Примечательно, что при концентрации 600 нМ ингибирование "соединением 41" превышало 80%, тогда как ингибирование соединением (+)-JQ1 составляло только 30%, как показано на фиг. 1.

Пример 8. Получение хемокина CCL2 посредством культивированных человеческих астроцитов.

Содержание CCL2 mRNA контрольных астроцитов, астроцитов, инкубированных с 10 мкг/мл фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) и 10 мкг/мл интерферона альфа (IFN-альфа) (T/1), астроцитов, обработанных с помощью 250 нМ "соединения 38" (называемого "C4" на фиг. 2), и астроцитов, которые предварительно обрабатывали "соединением 38" (C4) в течение 1 ч перед стимулированием с помощью T/1. Период инкубации 24 ч. Подробности культуры астроцитов и подсчет CCL2 mRNA представлен в Mizee et al., Acta Neuropathol. (2014), 128:691-703. На фиг. 2 показано, что экспрессия CCL2 значительно стимулирована добавлением TNFα/интерферона. Совместное добавление 250 нМ "соединения 38" снижало выработку CCL2 на 80% как в отсутствие, так и в присутствии TNF-альфа/интерферона, как показано на фиг. 2.

Пример 9. Противофиброзные эффекты.

Способы культивирования клеток LX2 и измерения содержания mRNA коллагена 1A1 и альфа-актина 1 представлены в Ding et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2015, 112:15713-15718.

Как показано на фиг. 3, инкубация клеток LX2 (линия звездчатых клеток печени) с помощью TGF-бета значительно стимулирует выработку коллагена 1A1 и альфа-актина 1 и альфа-актина 2. В данном случае выработка коллагена 1A1 и альфа-актина 1 снижалась в равной степени с использованием 500 нМ "соединения 41" и (+)JQ1, тогда как "соединение 42" и "соединение 43" продемонстрировали меньшее ингибирование.

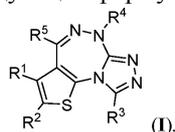
Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приведены лишь с иллюстративной целью, и предполагается, что специалистами в данной области могут

быть сделаны разнообразные модификации и изменения с их учетом, которые должны быть охвачены объемом прилагаемой формулы изобретения.

Все документы, в том числе, без ограничения, публикации, патенты, заявки на патент, книги, руководства, статьи, документы, рефераты и доклады, а также другие материалы, упомянутые в данном документе, непосредственно включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся следующей формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

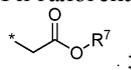
где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, -ОН и галогена;

R^4 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила или

R^5 представляет собой фенил, замещенный галогеном;

R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил.



2. Соединение по п.1 или его фармацевтическая соль, где R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтическая соль, где R^4 представляет собой

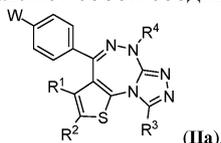
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтическая соль, где R^7 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтическая соль, где R^5 представ-

ляет собой , где W представляет собой галоген.

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтическая соль, где R^5 представляет собой фенил, замещенный хлором.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IIa)



где W представляет собой галоген,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7, где W представляет собой хлор.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтическая соль, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтическая соль, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из (C_1-C_3) алкила.

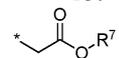
11. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтическая соль, где R^1 и R^2 представляют собой метил.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтическая соль, где R^3 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

13. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтическая соль, где R^3 представляет собой (C_1-C_3) алкил.

14. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтическая соль, где R^3 представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп.7-14 или его фармацевтическая соль, где R^4 представляет собой



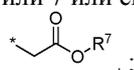
16. Соединение по п.1 или 7 или его фармацевтическая соль, где

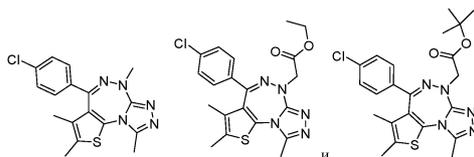
R^4 представляет собой

R^7 представляет собой этил;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой метил.

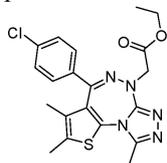
17. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из





или фармацевтической соли любого из приведенных выше соединений.

18. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтическая соль.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

20. Применение соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения воспалительного заболевания, фиброзного заболевания или неопластического заболевания.

21. Применение по п.20, где неопластическое заболевание представляет собой рак.

22. Применение по п.20, где неопластическое заболевание представляет собой рак крови.

23. Применение по п.20 для лечения или предупреждения фиброзного заболевания.

24. Применение по п.23, где фиброзное заболевание представляет собой неалкогольный стеатозный гепатит, идиопатический фиброз легких или тяжелую сердечную недостаточность.

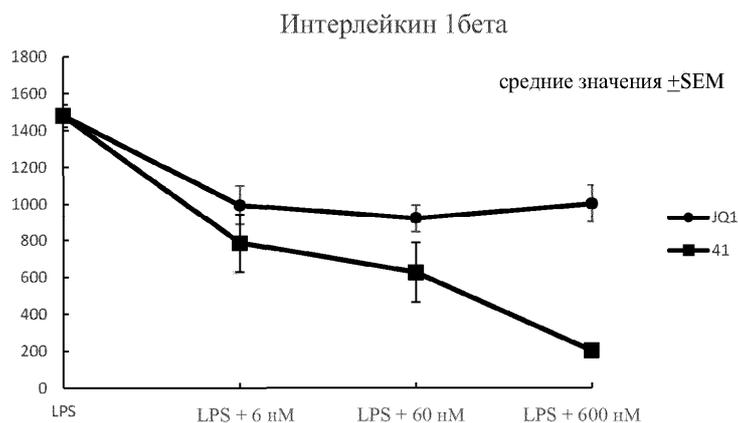
25. Способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания, фиброзного заболевания или неопластического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ по п.25, где неопластическое заболевание представляет собой рак.

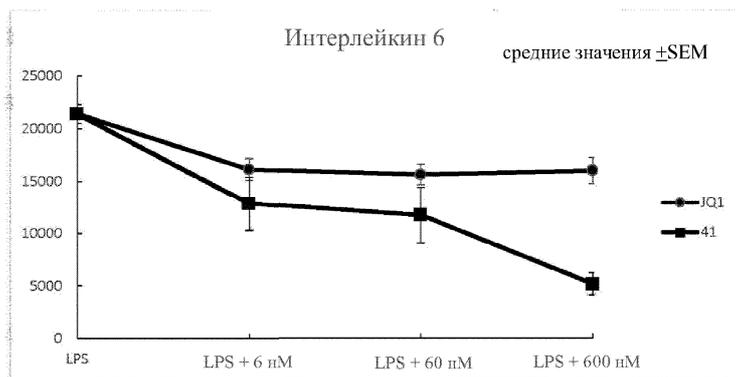
27. Способ по п.25, где неопластическое заболевание представляет собой рак крови.

28. Способ лечения или предупреждения фиброзного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

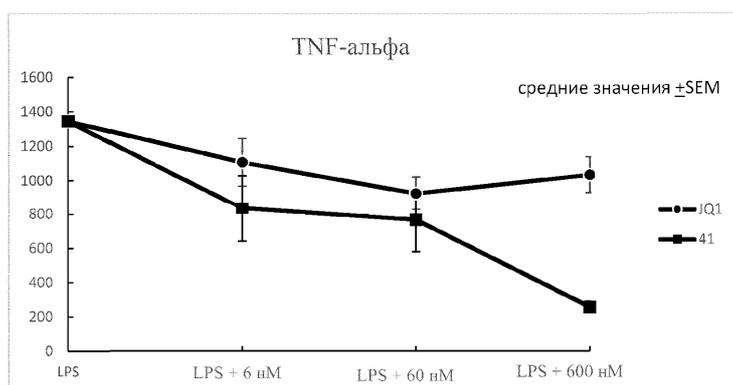
29. Способ по п.28, где фиброзное заболевание представляет собой неалкогольный стеатозный гепатит, идиопатический фиброз легких или тяжелую сердечную недостаточность.



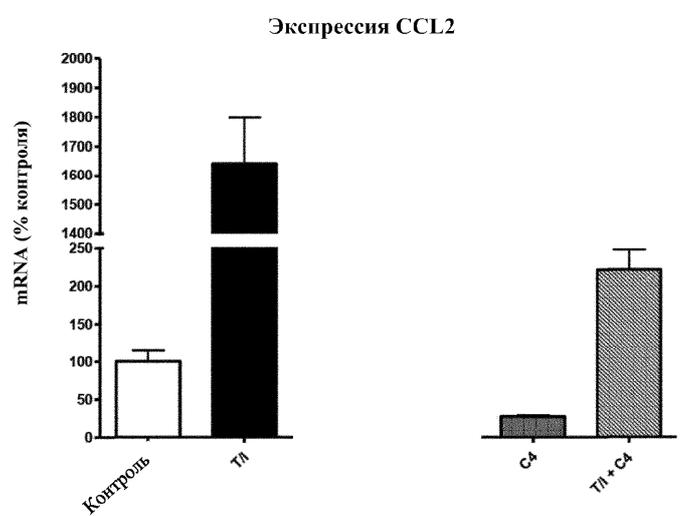
Фиг. 1а



Фиг. 1b



Фиг. 1c



Фиг. 2

