



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **123946**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/55 (2006.01)**A61K 31/395** (2006.01)**A61K 31/551** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 495/14** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

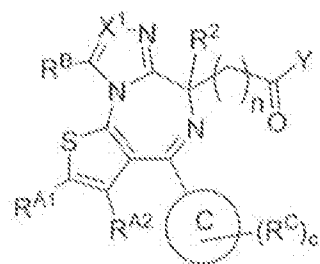
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: a 2018 03875	(72) Винахідник(и): Браднер Джеймс І. (US), Ці Цзюнь (US), Танака Мінору (US)
(22) Дата подання заявки: 09.09.2016	(73) Володілець (володільці): ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТЮТ, ІНК., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.07.2021	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/217,544	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2013/0210813 A1, 15.08.2013 US 5, 760, 032 A, 02.06.1998 US 5, 712, 274 A, 27.01.1998 PUBCHEM, (2015-02-02), Database accession no. 225027960, XP055374524 [A] 1-4, 12 * . entire document * US 2013/210813 A1, 15.08.2013 US 5 760 032 A, 02.06.1998 EP 2 239 264 A1, 13.10.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.09.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2018, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 30.06.2021, Бюл.№ 26	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2016/051017, 09.09.2016	

(54) АЦЕТАМІДТІЕНОТРИАЗОЛОДІАЗЕПІНИ Й ШЛЯХИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

У даному винаході передбачені сполуки (I) і фармацевтичні композиції на їхній основі. Сполуки формули (I) є засобами, які зв'язують бромодомени й/або бромодоменвмісні білки (наприклад, білки, які містять бромодомени і екстратермінальний домен (BET)). Також передбачені способи, шляхи застосування й набори, які передбачають застосування сполук і фармацевтичних композицій для інгібування активності (наприклад, підвищеної активності) бромодоменив і/або бромодоменвмісних білків і для лікування й/або попередження в суб'єкта захворювань, асоційованих із бромодоменами або бромодоменвмісними білками (наприклад, проліферативних захворювань, серцево-судинних захворювань, вірусних інфекцій, фіброзних захворювань, метаболічних захворювань, ендокринних захворювань і променевої хвороби). Сполуки, фармацевтичні композиції й набори також придатні для чоловічої контрацепції

UA 123946 C2



(I).

Споріднені заявки

Дана заявка просить пріоритет згідно зі статтею 35 U.S.C. § 119(e) за попередньою заявкою на патент США з реєстраційним номером США 62/217544, поданою 11 вересня 2015 року, яка включена в даний документ за допомогою посилання.

5 Рівень техніки

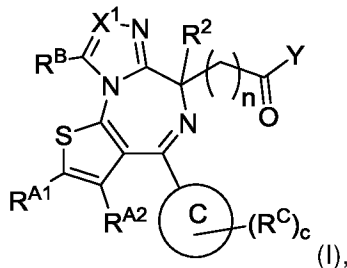
Бромодоменвмісні білки представляють значний біологічний інтерес як компоненти комплексів факторів транскрипції й детермінанти епігенетичної пам'яті. Наприклад, представники сімейства білків, що містять бромодомен і екстратермінальний домен (BET), (наприклад, бромодоменвмісний білок 2 (BRD2), бромодоменвмісний білок 3 (BRD3), 10 бромодоменвмісний білок 4 (BRD4) і сім'янікоспецифічний бромодоменвмісний білок (BRDT)) характеризуються загальною доменною структурою, що представляє собою два бромодомена на аміно-кінці, які демонструють високі рівні консервативності послідовності, і більш дивергентний домен рекрутування на карбоксильному кінці (Filiprakovopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067-1073). Повідомлялося, що BRD2 і BRD3 зв'язуються з гістонами уздовж активно 15 транскрибованих генів і можуть бути залучені в забезпечення транскрипційної елонгації (Leroy et al., Mol. Cell. 2008, 30, 51-60). Також повідомлялося, що BRD4 або BRD3 можуть зливатися з ядерним білком у сім'янику (NUT) з утворенням нових злитих онкогенів BRD4-NUT або BRD3-NUT при високо злоякісній формі епітеліального новоутворення (French et al., Cancer Res., 2003, 63, 304-307; French et al., J. Clin. Oncol. 2004, 22, 4135-4139). Дані свідчать про те, що злиті білки 20 BRD-NUT вносять вклад у карциногенез (French et al., Oncogene 2008, 27, 2237-2242). BRDT експресується винятково в сім'яниках і яєчнику. Повідомлялося, що всі представники сімейства BET мають певну функцію в аспектах контролю або виконання клітинного циклу й, як було показано, зберігаються в комплексі із хромосомами в ході поділу клітини, що свідчить про їхні ролі в підтримці епігенетичної пам'яті. Крім того, деякі віруси використовують білки BET для 25 прив'язки їх геномів до хроматину клітини-хазяїна в ході процесу вірусної реплікації (You et al., Cell 2004, 117, 349-360). Очевидно, BRD4 утягується в рекрутинг комплексу рTEF-b до індукцйбельних генів, що приводить до фосфорилування РНК-полімерази й підвищеного транскрипційного виходу (Hargreaves et al., Cell 2009, 138, 129-145). У людей BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT характеризуються подібними розташуваннями генів, організаціями доменів і 30 деякими функціональними властивостями (Wu et al., J. Biol. Chem. 2007, 282, 13141-13145).

Короткий опис винаходу

Останнім часом були описані сполуки, які є засобами, що зв'язують бромодомен, наприклад, у міжнародних публікаціях згідно PCT WO 2012/075383, WO 2011/054553, WO 2011/054841, WO 2011/054844, WO 2011/054845, WO 2011/054846, WO 2011/054848, WO 2011/143669 і WO 35 2011/161031. Більше того, у публікації заявки на патент Японії JP 2008/156311 розкриті похідне бензімідазола, яке є засобом, який зв'язує бромодомен BRD2, і воно, як було виявлено, придатне в лікуванні вірусних інфекцій і інгібуванні реплікації вірусу. У міжнародній публікації згідно PCT WO 2009/084693 розкритий ряд похідних тісотриазолодіазепіна, які інгібують зв'язування ацетильованого гістона й бромодоменвмісного білка, які придатні в якості 40 протиракових засобів. У міжнародній публікації згідно PCT WO 2011/054843 висунуте припущення, що сполуки, які інгібують зв'язування бромодомена з його когнатними ацетильованими білками, можуть бути придатні в лікуванні аутоімунних і запальних захворювань. Однак, зберігається необхідність у додаткових ефективних і безпечних засобах, які зв'язують бромодомен.

У даному винаході передбачені сполуки формули (I). У певних варіантах здійснення сполуками формули (I) є тісотриазолодіазепіни, які містять ацетамідну групу. Сполуки, описані в даному документі, можуть бути засобами, що зв'язують фактори транскрипції, такі як бромодоменвмісні білки (наприклад, білки BET), і можуть бути придатні в чоловічій контрацепції й у лікуванні й/або попередженні широкого ряду захворювань (наприклад, захворювань, 50 асоційованих із бромодоменами, захворювань, асоційованих з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодоменів, захворювань, асоційованих із бромодоменвмісними білками, і захворювань, асоційованих з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодоменвмісних білків). Захворювання, які можна лікувати й/або попереджати за допомогою способів за даним винаходом, включають без обмеження проліферативні захворювання (наприклад, форми раку, доброякісні новоутворення, патологічний ангіогенез, запальні 55 захворювання й аутоімунні захворювання), серцево-судинні захворювання, вірусні інфекції, фіброзні захворювання, неврологічні захворювання, метаболічні захворювання, ендокринні захворювання й променеви хворобу. Також у даному винаході передбачені фармацевтичні композиції, набори, способи й шляхи застосування, які включають або передбачають 60 застосування сполуки, описаної в даному документі.

В одному аспекті даного винаходу передбачені сполуки формули (I):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, поліморфи, співкристали, таутомери, стереоізомери, мічені ізотопом похідні й проліки.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені фармацевтичні композиції, які містять сполуку, описану в даному документі (наприклад, сполуку формули (I)), і необов'язково фармацевтично прийнятний наповнювач. У певних варіантах здійснення фармацевтичні композиції, описані в даному документі, містять терапевтично або профілактично ефективну кількість сполуки, описаної в даному документі. Фармацевтична композиція може бути придатна для лікування й/або попередження захворювання у суб'єкта, який цього потребує. Фармацевтична композиція також може бути придатна в інгібуванні реплікації вірусу, у знищенні вірусу, в інгібуванні активності бромодоменвмісного білка, в інгібуванні активності бромодомена, в інгібуванні зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетильованим лізиновим залишком гістона або іншого білка, у модулюванні (наприклад, інгібуванні) транскрипційної елонгації, у модулюванні (наприклад, пригніченні або інгібуванні) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, в індукуванні апоптоза й/або індукуванні блокування G1 у суб'єкта або в клітині.

У певних варіантах здійснення захворювання, описане в даному документі, асоційоване з активністю (наприклад, аберантною активністю, підвищеною активністю) бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з функцією (наприклад, порушенням функції) бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з активністю (наприклад, аберантною активністю, підвищеною активністю) бромодомена. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з функцією (наприклад, порушенням функції) бромодомена.

У певних варіантах здійснення захворювання є проліферативне захворювання (наприклад, рак, доброякісний новоутворення, патологічний ангиогенез, запальне захворювання або аутоімунне захворювання), серцево-судинне захворювання, вірусна інфекція, фіброзне захворювання, неврологічне захворювання, метаболічне захворювання, ендокринне захворювання або променева хвороба.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів лікування захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи попередження захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів зниження ризику розвитку захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування реплікації вірусу (наприклад, вірусу імунодефіциту людини (HIV), вірусу папіломи людини (HPV), вірусу гепатиту С (HCV), вірусу простого герпеса (HSV), вірусу Ебола й вірусу грипу).

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів знищення вірусу (наприклад, вірусу імунодефіциту людини (HIV), вірусу папіломи людини (HPV), вірусу гепатиту С (HCV), вірусу простого герпеса (HSV), вірусу Ебола й вірусу грипу).

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка є аберантною або небажаною активністю (наприклад, підвищену активність) бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка селективно інгібується (наприклад, у порівнянні з активністю кінази, яка відрізняється від бромодоменвмісного білка) за допомогою способів.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодомена в суб'єкта або в біологічному зразку. У певних варіантах здійснення активність бромодомена, яка підлягає інгібуванню, є аберантною або небажаною активністю (наприклад, підвищеною активністю) бромодомена.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування зв'язування бромодомена з ацетильованим лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта або в біологічному зразку. У певних варіантах здійснення другим білком є білок, який містить щонайменше один ацетильований лізиновий залишок.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи модулювання експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта або в біологічному зразку. У певних варіантах здійснення способами модулювання експресії (наприклад, транскрипції) гена є способи пригнічення або інгібування експресії (наприклад, транскрипції) гена. Спосіб може приводити до знижених рівнів продукту гена (наприклад, РНК, білка) у клітині.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації в клітині в суб'єкта або в біологічному зразку.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування апоптоза (наприклад, апоптоза ракової клітини) у клітині в суб'єкта або в біологічному зразку.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування блокування G1 у клітині в суб'єкта або в біологічному зразку.

Способи за даним винаходом передбачають введення суб'єктові ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. Способи за даним винаходом передбачають приведення в контакт біологічного зразка (наприклад, клітини) з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. Способи за даним винаходом передбачають приведення в контакт вірусу з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є терапевтично ефективна кількість. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є профілактично ефективна кількість. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом додатково передбачають введення суб'єктові додаткового фармацевтичного засобу в комбінації із сполукою або фармацевтичною композицією, описаними в даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом додатково передбачають приведення в контакт біологічного зразка (наприклад, клітини) з додатковим фармацевтичним засобом у комбінації із сполукою або фармацевтичною композицією, описаними в даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом додатково передбачають приведення в контакт вірусу з додатковим фармацевтичним засобом у комбінації із сполукою або фармацевтичною композицією, описаними в даному документі. У певних варіантах здійснення комбінація фармацевтичного засобу й сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, є синергічною.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів скринінга бібліотеки сполук для ідентифікації сполуки, застосовної в способі за даним винаходом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до наборів, які містять контейнер із сполукою або фармацевтичною композицією, описаними в даному документі. Набори, описані в даному документі, можуть містити одну дозу або кілька доз сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. Передбачені набори можуть бути придатні в способі за даним винаходом. У певних варіантах здійснення набір додатково містить інструкція із застосування набору.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачені сполуки й фармацевтичні композиції, описані в даному документі, для застосування в способі за даним винаходом.

У даній заявці згадуються різні видані патенти, опубліковані заявки на патенти, журнальні статті й інші публікації, усі з яких включені в даний документ за допомогою посилання. У даному документі викладені подробиці одного або декількох варіантів здійснення даного винаходу. Інші ознаки, цілі й переваги даного винаходу стануть зрозумілими з докладного опису, графічних матеріалів, прикладів і формули винаходу.

Визначення

Хімічні терміни

Нижче більш докладно описуються визначення конкретних функціональних груп і хімічних термінів. Хімічні елементи визначені згідно з Періодичною таблицею елементів, версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутрішня сторона обкладинки, і конкретні функціональні групи в цілому визначаються, як описано в ній. Крім того, загальні принципи органічної хімії, а також конкретні функціональні фрагменти й реакційна здатність описуються в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; i Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3R^d Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Сполуки, описані в даному документі, можуть містити один або кілька центрів асиметрії й, таким чином, можуть існувати в різних стереоізомерних формах, наприклад, енантіомери й/або діастереомери. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть бути у формі окремого енантіомера, діастереомера або геометричного ізомеру або можуть бути у формі суміші стереоізомерів, у тому числі рацемічні суміші й суміші, збагачені одним або більше стереоізомером. Ізомери можуть бути виділені із сумішей за допомогою способів, відомих фахівцям у даній області, у тому числі хіральною рідинною хроматографією високого тиску (HPLC) і утворенням і кристалізацією хіральних солей; або кращі ізомери можна одержати за допомогою асиметричного синтезу. Див., наприклад, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Mcgraw-hill, NY, 1962); і Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Даний винахід додатково охоплює сполуки у вигляді окремих ізомерів, що практично не містять інших ізомерів, і, у якості альтернативи, у вигляді сумішей різних ізомерів.

У формулі $\sim$ є одинарним зв'язком, де стереохімія фрагментів, безпосередньо приєднаних до неї, не визначена, --- відсутній або є одинарний зв'язок, і == або === є одинарний або подвійний зв'язок.

Якщо не зазначене інше, мають на увазі, що структури, зображені в даному документі, також включають сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають представлені структури, за винятком заміни водню дейтерієм або тритієм, заміни ^{19}F на ^{18}F або заміни ^{12}C на ^{13}C або ^{14}C , перебувають у межах обсягу даного винаходу. Такі сполуки придатні, наприклад, у якості аналітичних інструментів або зондів у біологічних аналізах.

Якщо вказується діапазон значень, то передбачається, що він охоплює кожне значення й піддіапазон у даному діапазоні. Наприклад, передбачається, що "C₁₋₆алкіл" охоплює C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ і C₅₋₆алкіл.

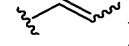
Термін "аліфатичний" відноситься до алкільної, алкенільної, алкінільної і карбоциклічної груп. Аналогічно термін "гетероаліфатичний" відноситься до гетероалкільної, гетероалкенільної, гетероалкінільної і гетероциклічної груп.

Термін "алкіл" відноситься до радикала насиченої вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 10 атомів вуглецю ("C₁₋₁₀алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 9 атомів вуглецю ("C₁₋₉алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 8 атомів вуглецю ("C₁₋₈алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 7 атомів вуглецю ("C₁₋₇алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю ("C₁₋₆алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 5 атомів вуглецю ("C₁₋₅алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 4 атомів вуглецю ("C₁₋₄алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю ("C₁₋₃алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 2 атомів вуглецю ("C₁₋₂алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить 1 атом вуглецю ("C₁алкіл"). У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆алкіл"). Приклади C₁₋₆алкільних груп включають метил (C₁), етил (C₂), пропіл (C₃) (наприклад, н-пропіл, ізопропіл), бутил (C₄) (наприклад, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, ізобутил), пентил (C₅) (наприклад, н-пентил, 3-пентаніл, аміл, неопентил, 2-бутаніл, третинний аміл) і гексил (C₆) (наприклад, н-гексил). Додаткові приклади алкільних груп включають н-гептил (C₇), н-октил (C₈) і т.п. Якщо не зазначене інше, у кожному випадку алкільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений алкіл") або заміщеною ("заміщений алкіл") одним або декількома замісниками (наприклад, галогеном, таким як F). У певних варіантах здійснення алкільною групою є незаміщений C₁₋₁₀алкіл (такий як незаміщений C₁₋₆алкіл, наприклад, -CH₃ (Me), незаміщений етил (Et), незаміщений пропіл (Pr, наприклад, незаміщений н-пропіл (n-Pr), незаміщений ізопропіл (i-Pr)), незаміщений бутил (Bu, наприклад, незаміщений н-бутил (n-Bu), незаміщений трет-бутил (трет-Bu або t-Bu), незаміщений втор-бутил (втор-Bu), незаміщений ізобутил (i-Bu)). У певних варіантах здійснення алкільна група є заміщеним C₁₋₁₀алкілом (таким як заміщений C₁₋₆алкіл, наприклад, -CF₃, Bn).

Термін "галогеналкіл" є заміщеною алкільною групою, де один або кілька атомів водню незалежно замінені на атом галогену, наприклад, фтору, бром, хлору або йоду. У деяких варіантах здійснення галогеналкільний фрагмент містить від 1 до 8 атомів вуглецю ("C₁₋₈галогеналкіл"). У деяких варіантах здійснення галогеналкільний фрагмент містить від 1 до 6 атомів вуглецю ("C₁₋₆галогеналкіл"). У деяких варіантах здійснення галогеналкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю ("C₁₋₄галогеналкіл"). У деяких варіантах здійснення

галогеналкільний фрагмент містить від 1 до 3 атомів вуглецю ("C₁₋₃галогеналкіл"). У деяких варіантах здійснення галогеналкільний фрагмент містить від 1 до 2 атомів вуглецю ("C₁₋₂галогеналкіл"). Приклади галогеналкільних груп включають $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ і т.п.

Термін "гетероалкіл" відноситься до алкільної групи, яка додатково містить щонайменше один гетероатом (наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатома), обраний з кисню, азоту або сірки, усередині (тобто вставлений між сусідніми атомами вуглецю) основного ланцюга й/або розміщений в одному або декількох положеннях на його кінці. У певних варіантах здійснення гетероалкільна група відноситься до насиченої групи, яка містить від 1 до 10 атомів вуглецю й 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₁₀алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 9 атомів вуглецю й 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₉алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 8 атомів вуглецю й 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₈алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 7 атомів вуглецю й 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₇алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю й 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₆алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 5 атомів вуглецю й 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₅алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 4 атомів вуглецю й 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₄алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 3 атомів вуглецю й 1 гетероатом в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₃алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 1 до 2 атомів вуглецю й 1 гетероатом в основному ланцюзі ("гетероC₁₋₂алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить 1 атом вуглецю й 1 гетероатом ("гетероC₁алкіл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкільна група є насиченою групою, яка містить від 2 до 6 атомів вуглецю й 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₆алкіл"). Якщо не зазначене інше, у кожному випадку гетероалкільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений гетероалкіл") або заміщеною ("заміщений гетероалкіл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення гетероалкільна група є незаміщеним гетероC₁₋₁₀алкілом. У певних варіантах здійснення гетероалкільна група є заміщеним гетероC₁₋₁₀алкілом.

Термін "алкеніл" відноситься до радикала вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 2 до 10 атомів вуглецю й один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (наприклад, 1, 2, 3 або 4 подвійні зв'язки). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 9 атомів вуглецю ("C₂₋₉алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю ("C₂₋₈алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 7 атомів вуглецю ("C₂₋₇алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 5 атомів вуглецю ("C₂₋₅алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 4 атомів вуглецю ("C₂₋₄алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить від 2 до 3 атомів вуглецю ("C₂₋₃алкеніл"). У деяких варіантах здійснення алкенільна група містить 2 атома вуглецю ("C₂алкеніл"). Один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків можуть бути внутрішніми (як, наприклад, в 2-бутенілі) або кінцевими (як, наприклад, в 1-бутенілі). Приклади C₂₋₄алкенільних груп включають етеніл (C₂), 1-пропеніл (C₃), 2-пропеніл (C₃), 1-бутеніл (C₄), 2-бутеніл (C₄), бутадієніл (C₄) і т.п. Приклади C₂₋₆алкенільних груп включають вищезгадані C₂₋₄алкенільні групи, а також пентеніл (C₅), пентадієніл (C₅), гексеніл (C₆) і т.п. Додаткові приклади алкеніла включають гептеніл (C₇), октеніл (C₈), октатриєніл (C₈) і т.п. Якщо не зазначене інше, у кожному випадку алкенільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений алкеніл") або заміщеною ("заміщений алкеніл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення алкенільна група є незаміщеним C₂₋₁₀алкенілом. У певних варіантах здійснення алкенільна група є заміщеним C₂₋₁₀алкенілом. В алкенільній групі подвійний зв'язок C=C, для якої стереохімія не зазначена (наприклад, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ або , може бути подвійним зв'язком в (E)- або (Z)-конфігурації.

Термін "гетероалкеніл" відноситься до алкенільної групи, яка додатково містить щонайменше один гетероатом (наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатома), обраний з кисню, азоту або сірки, усередині (тобто вставлений між сусідніми атомами вуглецю) основного ланцюга й/або розміщений в одному або декількох положеннях на його кінці. У певних варіантах

здійснення гетероалкенільна група відноситься до групи, яка містить від 2 до 10 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₁₀алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 9 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₉алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₈алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 7 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₇алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₆алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 5 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₅алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 4 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₄алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 3 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 гетероатом в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₃алкеніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкенільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю, щонайменше один подвійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₆алкеніл"). Якщо не зазначене інше, у кожному випадку гетероалкенільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений гетероалкеніл") або заміщеною ("заміщений гетероалкеніл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення гетероалкенільна група є незаміщеним гетероC₂₋₁₀алкенілом. У певних варіантах здійснення гетероалкенільна група є заміщеним гетероC₂₋₁₀алкенілом.

Термін "алкініл" відноситься до радикала вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 2 до 10 атомів вуглецю й один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків (наприклад, 1, 2, 3 або 4 потрійні зв'язки) ("C₂₋₁₀алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 9 атомів вуглецю ("C₂₋₉алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю ("C₂₋₈алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 7 атомів вуглецю ("C₂₋₇алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 5 атомів вуглецю ("C₂₋₅алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 4 атомів вуглецю ("C₂₋₄алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить від 2 до 3 атомів вуглецю ("C₂₋₃алкініл"). У деяких варіантах здійснення алкінільна група містить 2 атома вуглецю ("C₂алкініл"). Один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків можуть бути внутрішніми (як, наприклад, в 2-бутинілі) або кінцевими (як, наприклад, в 1-бутинілі). Приклади C₂₋₄алкінільних груп включають без обмеження етиніл (C₂), 1-пропиніл (C₃), 2-пропиніл (C₃), 1-бутиніл (C₄), 2-бутиніл (C₄) і т.п. Приклади C₂₋₆алкінільних груп включають вищезгадані C₂₋₄алкінільні групи, а також пентиніл (C₅), гексиніл (C₆) і т.п. Додаткові приклади алкініла включають гептиніл (C₇), октиніл (C₈) і т.п. Якщо не зазначене інше, у кожному випадку алкінільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений алкініл") або заміщеною ("заміщений алкініл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення алкінільна група є незаміщеним C₂₋₁₀алкінілом. У певних варіантах здійснення алкінільна група є заміщеним C₂₋₁₀алкінілом.

Термін "гетероалкініл" відноситься до алкінільної групи, яка додатково містить щонайменше один гетероатом (наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатома), обраний з кисню, азоту або сірки, усередині (тобто вставлений між сусідніми атомами вуглецю) основного ланцюга й/або розміщений в одному або декількох положеннях на його кінці. У певних варіантах здійснення гетероалкінільна група відноситься до групи, яка містить від 2 до 10 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₁₀алкініл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкінільна група містить від 2 до 9 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₉алкініл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкінільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₈алкініл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкінільна група містить від 2 до 7 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₇алкініл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкінільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або декілька гетероатомів в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₆алкініл"). У деяких варіантах

здійснення гетероалкинільна група містить від 2 до 5 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₅алкиніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкинільна група містить від 2 до 4 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₄алкиніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкинільна група містить від 2 до 3 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 гетероатом в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₃алкиніл"). У деяких варіантах здійснення гетероалкинільна група містить від 2 до 6 атомів вуглецю, щонайменше один потрійний зв'язок і 1 або 2 гетероатома в основному ланцюзі ("гетероC₂₋₆алкиніл"). Якщо не зазначене інше, у кожному випадку гетероалкинільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений гетероалкиніл") або заміщеною ("заміщений гетероалкиніл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення гетероалкинільна група є незаміщеним гетероC₂₋₁₀алкинілом. У певних варіантах здійснення гетероалкинільна група є заміщеним гетероC₂₋₁₀алкинілом.

Термін "карбоцикліл" або "карбоциклічний" відноситься до радикала неароматичної циклічної вуглеводневої групи, яка містить від 3 до 14 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₁₄карбоцикліл") і нуль гетероатомів у неароматичній кільцевій системі. У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 3 до 10 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₁₀карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 3 до 8 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₈карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 3 до 7 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₇карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 3 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₆карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 4 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₄₋₆карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 5 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₅₋₆карбоцикліл"). У деяких варіантах здійснення карбоциклільна група містить від 5 до 10 атомів вуглецю в кільці ("C₅₋₁₀карбоцикліл"). Ілюстративні C₃₋₆карбоциклільні групи включають без обмеження циклопропіл (C₃), циклопропеніл (C₃), циклобутил (C₄), циклобутеніл (C₄), циклопентил (C₅), циклопентеніл (C₅), циклогексил (C₆), циклогексеніл (C₆), циклогексادیєніл (C₆) і т.п. Ілюстративні C₃₋₈карбоциклільні групи включають без обмеження вищезгадані C₃₋₆карбоциклільні групи, а також циклогептил (C₇), циклогептеніл (C₇), циклогептадієніл (C₇), циклогептатриєніл (C₇), циклооктил (C₈), циклооктеніл (C₈), біцикло[2.2.1]гептаніл (C₇), біцикло[2.2.2]октаніл (C₈) і т.п. Ілюстративні C₃₋₁₀карбоциклільні групи включають без обмеження вищезгадані C₃₋₈карбоциклільні групи, а також циклононіл (C₉), циклононеніл (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценіл (C₁₀), октагідро-1H-інденіл (C₉), декагідронафталеніл (C₁₀), спіро[4.5]деканіл (C₁₀) і т.п. Як показано в прикладах вище, у певних варіантах здійснення карбоциклільна група є моноциклічною ("моноциклічний карбоцикліл") або поліциклічною (наприклад, містить зливу, місткову або спіро кільцеву систему, таку як біциклічна система ("біциклічний карбоцикліл") або трициклічна система ("трициклічний карбоцикліл")) і може бути насиченою або може містити один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків. "Карбоцикліл" також передбачає кільцеві системи, де карбоциклільне кільце, зазначене вище, є злитим з однією або декількома арильними або гетероарильними групами, де точка приєднання перебуває на карбоциклільному кільці, і в таких випадках число атомів вуглецю так само означає число атомів вуглецю в карбоциклічній кільцевій системі. Якщо не зазначене інше, у кожному випадку карбоциклільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений карбоцикліл") або заміщеною ("заміщений карбоцикліл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення карбоциклільна група є незаміщеним C₃₋₁₄карбоциклілом. У певних варіантах здійснення карбоциклільна група є заміщеним C₃₋₁₄карбоциклілом.

У деяких варіантах здійснення "карбоцикліл" є моноциклічною насиченою карбоциклільною групою, яка містить від 3 до 14 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₁₄циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 3 до 10 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₁₀циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 3 до 8 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₈циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 3 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₃₋₆циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 4 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₄₋₆циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 5 до 6 атомів вуглецю в кільці ("C₅₋₆циклоалкіл"). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 5 до 10 атомів вуглецю в кільці ("C₅₋₁₀циклоалкіл"). Приклади C₅₋₆циклоалкільних груп включають циклопентил (C₅) і циклогексил (C₅). Приклади C₃₋₆циклоалкільних груп включають вищезгадані C₅₋₆циклоалкільні групи, а також циклопропіл (C₃) і циклобутил (C₄). Приклади C₃₋₈циклоалкільних груп включають вищезгадані C₃₋₆циклоалкільні групи, а також циклогептил (C₇) і циклооктил (C₈). Якщо не зазначене інше, у кожному випадку циклоалкільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений циклоалкіл")

або заміщеною ("заміщений циклоалкіл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення циклоалкільна група є незаміщеним C_{3-14} циклоалкілом. У певних варіантах здійснення циклоалкільна група є заміщеним C_{3-14} циклоалкілом.

Термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" відноситься до радикала 3-14-членної неароматичної кільцевої системи, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("3-14-членний гетероцикліл"). У гетероциклільних групах, які містять один або кілька атомів азоту, точкою приєднання може бути атом вуглецю або азоту, як дозволяє валентність. Гетероциклільна група може бути моноциклічною ("моноциклічний гетероцикліл") або поліциклічною (наприклад, злиною, містковою або спіро кільцевою системою, такою як біциклічна система ("біциклічний гетероцикліл") або трициклічна система ("трициклічний гетероцикліл")) і може бути насиченою або може містити один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків. Гетероциклільні поліциклічні кільцеві системи можуть містити один або декілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероцикліл" також передбачає кільцеві системи, де гетероциклільне кільце, визначене вище, є злитим з однією або декількома карбоциклільними групами, де точка приєднання перебуває на карбоциклільному або на гетероциклільному кільці, або кільцеві системи, де гетероциклільне кільце, зазначене вище, є злитим з однією або декількома арильними або гетероарильними групами, де точка приєднання перебуває на гетероциклільному кільці, і в таких випадках число членів кільця так само означає число членів кільця в гетероциклільній кільцевій системі. Якщо не зазначене інше, у кожному випадку гетероцикліл є незалежно незаміщеним ("незаміщений гетероцикліл") або заміщеним ("заміщений гетероцикліл") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення гетероциклільна група є незаміщеним 3-14-членним гетероциклілом. У певних варіантах здійснення гетероциклільна група є заміщеним 3-14-членним гетероциклілом.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільна група є 5-10-членною неароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-10-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах здійснення гетероциклільна група є 5-8-членною неароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-8-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах здійснення гетероциклільна група є 5-6-членною неароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-6-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероцикліл містить 1-3 гетероатома в кільці, обраних з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероцикліл містить 1-2 гетероатома в кільці, обраних з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероцикліл містить 1 гетероатом у кільці, обраний з азоту, кисню й сірки.

Ілюстративні 3-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження азирдиніл, оксираніл і тираніл. Ілюстративні 4-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження азетидиніл, оксетаніл і тіетаніл. Ілюстративні 5-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дигідротіофеніл, піролідиніл, дигідропіроліл і піроліл-2,5-діон. Ілюстративні 5-членні гетероциклільні групи, які містять 2 гетероатома, включають без обмеження диоксоланіл, оксатіоланіл і дитіоланіл. Ілюстративні 5-членні гетероциклільні групи, які містять 3 гетероатома, включають без обмеження триазолініл, оксадіазолініл і тіадіазолініл. Ілюстративні 6-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження піперидиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіридиніл і тіаніл. Ілюстративні 6-членні гетероциклільні групи, які містять 2 гетероатома, включають без обмеження піперазиніл, морфолініл, дитіаніл і диоксаніл. Ілюстративні 6-членні гетероциклільні групи, які містять 3 гетероатома, включають без обмеження триазиніл. Ілюстративні 7-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження азепаніл, оксепаніл і тіепаніл. Ілюстративні 8-членні гетероциклільні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження азоканіл, оксеканіл і тіоканіл. Ілюстративні біциклічні гетероциклільні групи включають без обмеження індолініл, ізоіндолініл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофураніл, тетрагідроіндоліл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, октагідрохроменіл, октагідроізохроменіл, декагідронафтирідиніл, декагідро-1,8-нафтирідиніл, октагідропіроло[3,2-b]пірол, індолініл, фталімідил, нафталімідил, хроманіл, хроменіл, 1H-бензо[e][1,4]діазепініл, 1,4,5,7-тетрагідропірано[3,4-b] піроліл, 5,6-дигідро-4H-фуоро[3,2-b]піроліл, 6,7-дигідро-5H-фуоро[3,2-b]піраніл, 5,7-дигідро-4H-тієно[2,3-c]піраніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-

дигідрофуоро[2,3-*b*] пірідиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[2,3-*b*]пірідиніл, 4,5,6,7-тетрагідрофуоро[3,2-*c*]пірідиніл, 4,5,6,7-тетрагідро тієно[3,2-*b*]пірідиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,6-нафтирідиніл і т.п.

Термін "арил" відноситься до радикала моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної або трициклічної) $4n+2$ ароматичної кільцевої системи (наприклад, яка містить 6, 10 або 14 π -електронів, розподілених у циклічній структурі), яка містить 6-14 атомів вуглецю в кільці й нуль гетероатомів, представлених в ароматичній кільцевій системі ("C₆₋₁₄арил"). У деяких варіантах здійснення арильна група містить 6 атомів вуглецю в кільці ("C₆арил"; наприклад, феніл). У деяких варіантах здійснення арильна група містить 10 атомів вуглецю в кільці ("C₁₀арил"; наприклад, нафтил, такий як 1-нафтил і 2-нафтил). У деяких варіантах здійснення арильна група містить 14 атомів вуглецю в кільці ("C₁₄арил"; наприклад, антрацил). "Арил" також передбачає кільцеві системи, де арильне кільце, зазначене вище, є злитим з однією або більше карбоциклічними або гетероциклічними групами, де радикал або точка приєднання перебуває на арильному кільці, і в таких випадках число атомів вуглецю так само означає число атомів вуглецю в арильній кільцевій системі. Якщо не зазначено інше, у кожному випадку арильна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений арил") або заміщеною ("заміщений арил") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення арильна група є незаміщеним C₆₋₁₄арилом. У певних варіантах здійснення арильна група є заміщеним C₆₋₁₄арилом.

"Аралкіл" є підмножиною "алкілу" і відноситься до алкільної групи, заміщеної арильною групою, де точка приєднання перебуває на алкільному фрагменті.

Термін "гетероарил" відноситься до радикала 5-14-членної моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної, трициклічної) $4n+2$ ароматичної кільцевої системи (наприклад, яка містить 6, 10 або 14 π -електронів, розподілених у циклічній структурі), яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, представлених в ароматичній кільцевій системі, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-14-членний гетероарил"). У гетероарильних групах, які містять один або кілька атомів азоту, точкою приєднання може бути атом вуглецю або азоту, як дозволяє валентність. Гетероарильні поліциклічні кільцеві системи можуть містити один або декілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероарил" передбачає кільцеві системи, де гетероарильне кільце, зазначене вище, є злитим з однією або декількома карбоциклічними або гетероциклічними групами, де точка приєднання перебуває на гетероарильному кільці, і в таких випадках число членів кільця так само означає число членів кільця в гетероарильній кільцевій системі. "Гетероарил" також передбачає кільцеві системи, де гетероарильне кільце, зазначене вище, є злитим з однією або декількома арильними групами, де точка приєднання перебуває на арильному або на гетероарильному кільці, і в таких випадках число членів кільця означає число членів кільця в злитій поліциклічній (арильній/гетероарильній) кільцевій системі. У поліциклічних гетероарильних групах, де одне кільце не містить гетероатом (наприклад, індоліл, хінолініл, карбазоліл і т.п.), точка приєднання може бути на якому-небудь кільці, тобто на кільці, що містить гетероатом (наприклад, 2-індоліл), або на кільці, яке не містить гетероатом (наприклад, 5-індоліл).

У деяких варіантах здійснення гетероарильна група є 5-10-членною ароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, представлених в ароматичній кільцевій системі, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-10-членний гетероарил"). У деяких варіантах здійснення гетероарильна група є 5-8-членною ароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, представлених в ароматичній кільцевій системі, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-8-членний гетероарил"). У деяких варіантах здійснення гетероарильна група є 5-6-членною ароматичною кільцевою системою, яка містить атоми вуглецю в кільці й 1-4 гетероатома в кільці, представлених в ароматичній кільцевій системі, де кожний гетероатом незалежно обраний з азоту, кисню й сірки ("5-6-членний гетероарил"). У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил містить 1-3 гетероатома в кільці, обраних з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил містить 1-2 гетероатома в кільці, обраних з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил містить 1 гетероатом у кільці, обраний з азоту, кисню й сірки. Якщо не зазначено інше, у кожному випадку гетероарильна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений гетероарил") або заміщеною ("заміщений гетероарил") одним або декількома замісниками. У певних варіантах здійснення гетероарильна група є незаміщеним 14-членним гетероарилом. У певних варіантах здійснення гетероарильна група є заміщеним 14-членним гетероарилом.

Ілюстративні 5-членні гетероарильні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження піроліл, фураніл і тіофеніл. Ілюстративні 5-членні гетероарильні групи, які містять 2

гетероатома, включають без обмеження імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл і іzотiazоліл. Ілюстративні 5-членні гетероарильні групи, які містять 3 гетероатома, включають без обмеження триазоліл, оксадіазоліл і тіадіазоліл. Ілюстративні 5-членні гетероарильні групи, які містять 4 гетероатома, включають без обмеження тетразоліл. Ілюстративні 6-членні гетероарильні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження піридиніл. Ілюстративні 6-членні гетероарильні групи, які містять 2 гетероатома, включають без обмеження піридазиніл, піримідиніл і піразиніл. Ілюстративні 6-членні гетероарильні групи, які містять 3 або 4 гетероатома, включають без обмеження триазиніл і тетразиніл відповідно. Ілюстративні 7-членні гетероарильні групи, які містять 1 гетероатом, включають без обмеження азепиніл, оксепиніл і тієпиніл. Ілюстративні 5,6-біциклічні гетероарильні групи включають без обмеження індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, бензофураніл, бензоізофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, індолізиніл і пуриніл. Ілюстративні 6,6-біциклічні гетероарильні групи включають без обмеження нафтирідиніл, птеридиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіноксалініл, фталазиніл і хіназолініл. Ілюстративні трициклічні гетероарильні групи включають без обмеження фенантрідиніл, дибензофураніл, карбазоліл, акрідиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл і феназиніл.

"Гетероаралкіл" є підмножиною "алкілу" і відноситься до алкільної групи, заміщеної гетероарильною групою, де точка приєднання перебуває на алкільному фрагменті.

Додавання суфікса "-ен" до групи вказує на те, що група є двовалентним фрагментом, наприклад, алкілен є двовалентним фрагментом алкілу, алкенілен є двовалентним фрагментом алкеніла, алкинілен є двовалентним фрагментом алкиніла, гетероалкілен є двовалентним фрагментом гетероалкіла, гетероалкенілен є двовалентним фрагментом гетероалкеніла, гетероалкинілен є фрагментом гетероалкиніла, карбоциклілен є двовалентним фрагментом карбоцикліла, гетероциклілен є двовалентним фрагментом гетероцикліла, арилен є двовалентним фрагментом арила, і гетероарилен є двовалентним фрагментом гетероарила.

Група є необов'язково заміщеною, якщо явно не зазначене інше. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до заміщеного або незаміщеного. У певних варіантах здійснення алкільні, алкенільні, алкинільні, гетероалкільні, гетероалкенільні, гетероалкинільні, карбоциклільні, гетероциклільні, арильні й гетероарильні групи є необов'язково заміщеними. "Необов'язково заміщений" відноситься до групи, яка може бути заміщеною або незаміщеною (наприклад, "заміщений" або "незаміщений" алкіл, "заміщений" або "незаміщений" алкеніл, "заміщений" або "незаміщений" алкиніл, "заміщений" або "незаміщений" гетероалкіл, "заміщений" або "незаміщений" гетероалкеніл, "заміщений" або "незаміщений" гетероалкиніл, "заміщений" або "незаміщений" карбоцикліл, "заміщений" або "незаміщений" гетероцикліл, "заміщений" або "незаміщений" арил або "заміщена" або "незаміщена" гетероарильна група). У цілому, термін "заміщений" означає, що щонайменше один водень, наявний у групі, заміщений припустимим замісником, наприклад, замісником, при заміщенні яким одержують стабільну сполуку, наприклад, сполуку, яка мимовільно не зазнає трансформації, як, наприклад, шляхом перегрупування, циклізації, відщиплення або іншої реакції. Якщо не зазначене зворотне, "заміщена" група містить замісник в одному або декількох положеннях групи, що заміщаються, і якщо більш ніж одне положення в якій-небудь даній структурі заміщене, то замісник у кожному положенні є або однаковим, або відмінним. Термін "заміщений" мають на увазі, включає заміщення всіма припустимими замісниками органічних сполук, і він включає будь-які із замісників, описаних у даному документі, які забезпечують утворення стабільної сполуки. Даний винахід охоплює всілякі такі комбінації для одержання стабільної сполуки. Для цілей даного винаходу гетероатоми, такі як азот, можуть мати водневі замісники й/або будь-який придатний замісник, описаний у даному документі, який відповідає валентності гетероатомів і забезпечує утворення стабільного фрагмента. Даний винахід жодним чином не обмежується ілюстративними замісниками, описаними в даному документі.

Ілюстративні замісники атома вуглецю включають без обмеження галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$,

$-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, гетеро C_{1-10} алкіл, гетеро C_{2-10} алкеніл, гетеро C_{2-10} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ; де X^- є протиіоном;

або два гемінальних атома водню при атомі вуглецю замінені групою $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ або $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

у кожному випадку R^{aa} незалежно обраний з C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкіла, C_{2-10} алкеніла, C_{2-10} алкініла, гетеро C_{1-10} алкіла, гетеро C_{2-10} алкеніла, гетеро C_{2-10} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, 3-14-членного гетероцикліла, C_{6-14} арила й 5-14-членного гетероарила, або дві групи R^{aa} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероцикліла або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

у кожному випадку R^{bb} незалежно обраний з водню, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкіла, C_{2-10} алкеніла, C_{2-10} алкініла, гетеро C_{1-10} алкілу, гетеро C_{2-10} алкеніла, гетеро C_{2-10} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, 3-14-членного гетероцикліла, C_{6-14} арила й 5-14-членного гетероарила, або дві групи R^{bb} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероцикліла або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ; де X^- є протиіоном;

у кожному випадку R^{cc} незалежно обраний з водню, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкіла, C_{2-10} алкеніла, C_{2-10} алкініла, гетеро C_{1-10} алкілу, гетеро C_{2-10} алкеніла, гетеро C_{2-10} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, 3-14-членного гетероцикліла, C_{6-14} арила й 5-14-членного гетероарила, або дві групи R^{cc} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероцикліла або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

у кожному випадку R^{dd} незалежно обраний з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SSR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкіла, C_{2-6} алкеніла, C_{2-6} алкініла, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкеніла, гетеро C_{2-6} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, 10-членного гетероцикліла, C_{6-10} арила, 10-членного гетероарила, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} , або два гемінальних замісника R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням $=\text{O}$ або $=\text{S}$; де X^- є протиіоном;

у кожному випадку R^{ee} незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкіла, C_{2-6} алкеніла, C_{2-6} алкініла, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкеніла, гетеро C_{2-6} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероцикліла й 3-10-членного гетероарила, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ;

у кожному випадку R^{ff} незалежно обраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкіла, C_{2-6} алкеніла, C_{2-6} алкініла, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкеніла, гетеро C_{2-6} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, 3-10-членного гетероцикліла, C_{6-10} арила й 5-10-членного гетероарила, або дві групи R^{ff} з'єднуються з утворенням 3-10-членного гетероцикліла або 5-10-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ; і

у кожному випадку R^{gg} незалежно є галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_3\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ алкіл) X^- , $-\text{NH}_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ алкіл)(C_{1-6} алкіл), $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкіл), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкіл),

$-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$,
 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$,
 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$,
 5 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SOC}_{1-6}\text{алкіл}$,
 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_3$, $-\text{Osi}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$,
 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $\text{C}_{1-6}\text{пергалогеналкіл}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкиніл}$,
 10 $\text{гетероC}_{1-6}\text{алкіл}$, $\text{гетероC}_{2-6}\text{алкеніл}$, $\text{гетероC}_{2-6}\text{алкиніл}$, $\text{C}_{3-10}\text{карбоцикліл}$, $\text{C}_{6-10}\text{арил}$, 3-10-членний гетероцикліл,
 5-10-членний гетероарил; або два гемінальних замісника R^{99} можуть бути з'єднані з утворенням $=\text{O}$ або $=\text{S}$; де X^- є протиіоном.

Термін "галогеновий радикал" або "галоген" відноситься до фтору (фтор, $-\text{F}$), хлору (хлор, $-\text{Cl}$), бромю (бром, $-\text{Br}$) або йоду (йод, $-\text{I}$).

Термін "гідроксил" або "гідрокси" відноситься до групи $-\text{OH}$. Термін "заміщений гідроксил" або "заміщений гідроксил" у широкому змісті відноситься до гідроксильної групи, де атом кисню, безпосередньо приєднаний до основної молекули, заміщений групою, відмінною від водню, і включає групи, обрані з $-\text{OR}^{aa}$, $-\text{ON}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{OR}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OSi}(\text{R}^{aa})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{OR}^{cc})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{cc})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$ і $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{bb}))_2$, де X^- , R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі.

Термін "аміно" відноситься до групи $-\text{NH}_2$. Термін "заміщений аміно" у широкому змісті відноситься до однозаміщеного аміно, двозаміщеного аміно або тризаміщеного аміно. У певних варіантах здійснення "заміщений аміно" є однозаміщеною аміногрупою або двозаміщеною аміногрупою.

Термін "однозаміщений аміно" відноситься до аміногрупи, де атом азоту, безпосередньо приєднаний до основної молекули, заміщено одним воднем і однією групою, відмінною від водню, і включає групи, обрані з $-\text{NH}(\text{R}^{bb})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$ і $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{bb}))_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі, і де R^{bb} у групі $-\text{NH}(\text{R}^{bb})$ не є воднем.

Термін "двозаміщений аміно" відноситься до аміногрупи, де атом азоту, безпосередньо приєднаний до основної молекули, заміщено двома групами, відмінними від водню, і включає групи, обрані з $-\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{NR}^{bb}\text{CO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NR}^{bb}\text{SO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{NR}^{bb}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$ і $-\text{NR}^{bb}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{bb}))_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі, за умови, що атом азоту, безпосередньо приєднаний до основної молекули, не заміщений воднем.

Термін "тризаміщений аміно" відноситься до аміногрупи, де атом азоту, безпосередньо приєднаний до основної молекули, заміщено трьома групами, і включає групи, обрані з $-\text{N}(\text{R}^{bb})_3$ і $-\text{N}(\text{R}^{bb})_3\text{X}^-$, де R^{bb} і X^- визначені в даному документі.

Термін "сульфоніл" відноситься до групи, обраної з $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ і $-\text{SO}_2\text{OR}^{aa}$, де R^{aa} і R^{bb} визначені в даному документі.

Термін "ацил" відноситься до групи, яка має загальну формулу $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{X1})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{X1})_2$ і $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{X1})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{X1})\text{R}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{X1})\text{OR}^{X1}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{X1})\text{SR}^{X1}$ і $-\text{C}(=\text{NR}^{X1})\text{N}(\text{R}^{X1})_2$, де R^{X1} є водень; галоген; заміщений або незаміщений гідроксил; заміщений або незаміщений тиол; заміщений або незаміщений аміно; заміщений або незаміщений ацил, циклічна або ациклічна, заміщена або незаміщена, розгалужена або нерозгалужена аліфатична група; циклічна або ациклічна, заміщена або незаміщена, розгалужена або нерозгалужена гетероаліфатична група; циклічний або ациклічний, заміщений або незаміщений, розгалужений або нерозгалужений алкіл; циклічний або ациклічний, заміщений або незаміщений, розгалужений або нерозгалужений алкеніл; заміщений або незаміщений алкиніл; заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, аліфатіокси, гетероаліфатіокси, алкілокси, гетероалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аліфатіктіокси, гетероаліфатіктіокси, алкілтіокси, гетероалкілтіокси, арилтіокси, гетероарилтіокси, моно- або диаліфатікаміно, моно- або дигетероаліфатікаміно, моно- або диалкіламіно, моно- або дигетероалкіламіно, моно- або диариламіно або моно- або дигетероариламіно; або дві R^{X1} групи, узяті разом, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце. Ілюстративні ацильні групи включають альдегіди ($-\text{CHO}$), карбонові кислоти ($-\text{CO}_2\text{H}$), кетони, ацилгалогеніди, складні ефіри, амідни, іміни, карбонати, карбамати й сечовини. Ацильні замісники включають без обмеження будь-які із замісників, описаних у даному документі, які приводять до утворення стабільного фрагмента (наприклад, аліфатичну групу, алкіл, алкеніл, алкиніл, гетероаліфатичну групу, гетероциклічну групу, арил, гетероарил, ацил, оксо, іміно,

тіооксо, ціано, ізоціано, аміно, азидо, нітро, гідроксил, тіол, галоген, аліфатікаміно, гетероаліфатікаміно, алкіламіно, гетероалкіламіно, ариламіно, гетероариламіно, алкіларил, арилалкіл, аліфатікокси, гетероаліфатікокси, алкілокси, гетероалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аліфатіктіокси, гетероаліфатіктіокси, алкілтіокси, гетероалкілтіокси, арилтіокси, гетероарилтіокси, ацилокси й т.п., кожний з яких може бути або може не бути додатково заміщеним).

Термін "карбоніл" відноситься до групи, де вуглець, безпосередньо приєднаний до основної молекули, є sp^2 -гібридизованим і заміщений атомом кисню, азоту або сірки, наприклад, до групи, обраної з кетонів ($-C(=O)R^{aa}$), карбонових кислот ($-CO_2H$), альдегідів ($-CHO$), складних ефірів ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), амідів ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$) і імінів ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), де R^{aa} і R^{bb} визначені у даному документі.

Термін "оксо" відноситься до групи $=O$, а термін "тіооксо" відноситься до групи $=S$.

Атоми азоту можуть бути заміщеними або незаміщеними, як дозволяє валентність, і включають первинні, вторинні, третинні й четвертинні атоми азоту. Ілюстративні замісники атома азоту включають без обмеження водень, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)N(R^{cc})_2$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкиніл, гетеро C_{1-10} алкіл, гетеро C_{2-10} алкеніл, гетеро C_{2-10} алкиніл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc} , приєднані до атома N, з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероцикліла або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкиніл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкиніл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} , і де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} і R^{dd} визначені вище.

У певних варіантах здійснення замісником, що перебуває при атомі азоту, є захисна група азоту (також названа в даному документі "захисною групою аміно"). Захисні групи азоту включають без обмеження $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкіл (наприклад, аралкіл, гетероаралкіл), C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкиніл, гетеро C_{1-10} алкіл, гетеро C_{2-10} алкеніл, гетеро C_{2-10} алкиніл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} арил і 5-14-членні гетероарильні групи, де кожний алкіл, алкеніл, алкиніл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкиніл, карбоцикліл, гетероцикліл, аралкіл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} , і де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} і R^{dd} визначені в даному документі. Захисні групи азоту добре відомі з рівня техніки й включають такі, докладно описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включений в даний документ за допомогою посилання.

Наприклад, захисні групи азоту, такі як амідні групи (наприклад, $-C(=O)R^{aa}$), включають без обмеження формахід, ацетамід, хлорацетамід, трихлорацетамід, трифторацетамід, фенолацетамід, 3-фенілпропанамід, піколінамід, 3-піридилкарбоксамід, N-бензоїлфенілаланільне похідне, бензамід, п-фенілбензамід, о-нітрофенілацетамід, о-нітрофеноксиацетамід, ацетоацетамід, (N'-дитіобензилоксациламіно)ацетамід, 3-(п-гідроксифеніл)пропанамід, 3-(о-нітрофеніл)пропанамід, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)пропанамід, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанамід, 4-хлорбутанамід, 3-метил-3-нітробутанамід, о-нітроциннамід, N-ацетилметіонінове похідне, о-нітробензамід і о-(бензоїлксиметил)бензамід.

Захисні групи азоту, такі як карбаматні групи (наприклад, $-C(=O)OR^{aa}$), включають без обмеження метилкарбамат, етилкарбамат, 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренілметилкарбамат, 9-(2,7-дибром) флуоренілметилкарбамат, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлоретилкарбамат (Troc), 2-триметилсилілетилкарбамат (Teoc), 2-фенілетилкарбамат (hz), 1-(1-адамантил)-1-метилетилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенетилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-диброметилкарбамат (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-біфеніліл) етилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- і 4'-піридил)етилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N-діциклогексилкарбоксамідо)етилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC або Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), вінілкарбамат (Voc), алілкарбамат (Alloc), 1-ізопропілалілкарбамат (Ipaoc), цинамілкарбамат (Coc), 4-нітроцинамілкарбамат (Noc), 8-хінолілкарбамат, N-гідроксипіперидинілкарбамат, алкілдитіокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нітробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфонілбензилкарбамат (MsZ), 9-

антриметилкарбамат, дифенілметилкарбамат, 2-метилтіоетилкарбамат, 2-метилсульфонілетилкарбамат, 2-(п-толуолсульфоніл)етилкарбамат, [2-(1,3-дитіаніл)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтіофенілкарбамат (Mtrc), 2,4-диметилтіофенілкарбамат (Bmrc), 2-фосфоніоетилкарбамат (Peoc), 2-трифенілфосфоніоізопропілкарбамат (Pmoc), 1,1-диметил-2-ціаноетилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигідроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолілметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонілметилкарбамат (Tcroc), м-нітрофенілкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нітробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нітробензилкарбамат, феніл(о-нітрофеніл)метилкарбамат, трет-амілкарбамат, S-бензилтіокарбамат, п-ціанобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропілметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвінілкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамідо) бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо) пропілкарбамат, 1,1-диметилпропінілкарбамат, ди(2-піридил)метилкарбамат, 2-фуранілметилкарбамат, 2-йодетилкарбамат, ізоборнілкарбамат, ізобутилкарбамат, ізонікотинілкарбамат, п(п'-метоксифенілазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропілметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-фенілетилкарбамат, 1-метил-1-(4-піридил)етилкарбамат, фенілкарбамат, п-(фенілазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенілкарбамат, 4-(триметиламоній)бензилкарбамат і 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Захисні групи азоту, такі як сульфонамідні групи (наприклад, $-S(=O)_2R^{aa}$), включають без обмеження п-толуолсульфонамід (Ts), бензолсульфонамід, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамід (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамід (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mte), 4-метоксибензолсульфонамід (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамід (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамід (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамід (Pmc), метансульфонамід (Ms), β -триметилсипілетансульфонамід (SES), 9-антраценсульфонамід, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамід (DNMBS), бензилсульфонамід, трифторметилсульфонамід і фенацилсульфонамід.

Інші захисні групи азоту включають без обмеження фенотіазиніл-(10)-ацильне похідне, N'-п-толуолсульфоніламіноацильне похідне, N'-Феніламініотіоацильне похідне, N-бензоїлфенілаланільне похідне, N-ацетилметіонінове похідне, 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он, N-фталімід, N-дитіасукцинімід (Dts), N-2,3-дифенілмалеїмід, N-2,5-диметилпірол, N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазациклопентановий адукт (STABASE), 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-дифеніл-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридон, N-метиламін, N-аліламін, N-[2-(триметилсиліл)етокси]метиламін (SEM), N-3-ацетоксипропіламін, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін, солі четвертинного амонію, N-бензиламін, N-Ди(4-метоксифеніл)метиламін, N-5-дифенілсубериламін, N-трифенілметиламін (Tr), N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін (MMTr), N-9-фенілфлуореніламін (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренілметиленамін, N-ферроценілметиламіно (Fcm), N-2-піколіламіно-N'-оксид, N-1,1-діметилтіометиленамін, N-бензиліденамін, N-п-метоксибензиліденамін, N-діфенілметиленамін, N-[(2-піридил)мезитіл]метиленамін, N-(N',N'-діметиламінометиленамін), N,N'-ізопропілідендіамін, N-п-нітробензиліденамін, N-саліциліденамін, N-5-хлорсаліциліденамін, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл) фенілметиленамін, N-циклогексиліденамін, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін, N-боранове похідне, похідне N-діфенілборінової кислоти, N-[феніл(пентаацілхром- або вольфрам)ацил]амін, хелат N-міді, хелат N-цинку, N-нітроамін, N-нітрозоамін, N-оксид аміну, діфенілфосфінамід (Dpp), діметилтіофосфінамід (Mpt), діфенілтіофосфінамід (Ppt), діалкілфосфораמידати, дібензилфосфораמידат, діфенілфосфораמידат, бензолсульфенамід, о-нітробензолсульфенамід (Nps), 2,4-дінітробензолсульфенамід, пентахлорбензолсульфенамід, 2-нітро-4-метоксибензолсульфенамід, тріфенілметилсульфенамід і 3-нітропіридинсульфенамід (Npys). В окремих варіантах здійснення захисна група азоту, описана в даному документі, є Bn, Boc, Cbz, Fmoc, трифторацетил, трифенілметил, ацетил або Ts.

В окремих випадках здійснення замісник, який перебуває при атомі кисню, є захисною групою кисню (також відомою в даному документі як "захисна група гідроксилу"). Захисні групи кисню включають без обмеження $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ і $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, де X^- , R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі. Захисні групи кисню добре відомі з рівня техніки і включають такі, докладно

описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включеної в даний документ за допомогою посилання.

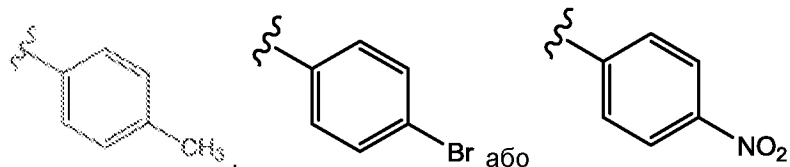
Ілюстративні захисні групи кисню включають без обмеження метил, метоксиметил (MOM), метилтіометил (MTM), трет-бутилтіометил, (фенілдіметилсіліл) метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил (POM), сілоксиметил, 2-метоксиетоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсіліл)етоксиметил (SEMOR), тетрагідропіраніл (THP), 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл (MTHP), 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл-S, S-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперідін-4-іл (CTMP), 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл, 1-етоксietил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксietил, 1-метил-1-бензилоксietил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсілілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, п-хлорфеніл, п-метоксифеніл, 2,4-дінітрофеніл, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-діметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-галогенбензил, 2,6-діхлорбензил, п-ціанобензил, п-фенілбензил, 2-піколіл, 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл-N-оксидо, діфенілметил, п, п'-дінітробензгідрил, 5-дібензосуберіл, трифенілметил, α-нафтилдіфенілметил, п-метоксифенілдіфенілметил, ді(п-метоксифеніл)фенілметил, три(п-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифеніл)діфенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-діхлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноілоксифеніл) метил, 4,4',4"-трис(бензоілоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-іл) біс(4',4"-діметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрил, 9(9-феніл)ксантеніл, 9(9-феніл-10-оксо)антрил, 1,3-бензодітіолан-2-іл, бензизотіазоліл-S, S-діоксидо, триметилсіліл (TMS), триетилсіліл (TES), триізопропілсіліл (TIPS), діметилізопропілсіліл (IPDMS), діетилізопропілсіліл (DEIPS), діметилтексілсіліл, трет-бутилдіметилсіліл (TBDMS), трет-бутилдіфенілсіліл (TBDPS), трібензилсіліл, три-п-ксілілсіліл, тріфенілсіліл, діфенілметилсіліл (DPMS), трет-бутилметоксифенілсіліл (TBMPs), форміат, бензоілформіат, ацетат, хлорацетат, діхлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, тріфенілметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат (левулінат), 4,4-(етилендітіо)пентаноат (левуліноілдітіоацеталь), півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренілметилкарбонат (Fmoc), етилкарбонат, 2,2,2-трихлоретилкарбонат (Troc), 2-(триметилсіліл)етилкарбонат (TMSEC), 2-(фенілсульфоніл)етилкарбонат (Psec), 2- (трифенілфосфоніо)етилкарбонат (Peoc), ізобутилкарбонат, вінілкарбонат, алілкарбонат, трет-бутилкарбонат (BOC або Boc), п-нітрофенілкарбонат, бензилкарбонат, п-метоксибензилкарбонат, 3,4-діметоксибензилкарбонат, о-нітробензилкарбонат, п-нітробензилкарбонат, S-бензилтіокарбонат, 4-етокси-1-нафтілкарбонат, метилдітіокарбонат, 2-йодбензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дібромметил)бензоат, 2-формілбензолсульфонат, 2-(метилтіометокси)етил, 4-(метилтіометокси)бутират, 2-(метилтіометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-біс(1,1-діметилпропіл) феноксиацетат, хлордіфенілацетат, ізобутират, моносукціноат, (E)-2метил-2-бутеноат, о-(метоксиацил)бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл-N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, алкіл-N-фенілкарбамат, борат, діметилфосфінотіол, алкіл-2,4-динітрофенілсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат і тозилат (Ts). В окремих варіантах здійснення захисною групою кисню, описаною в даному документі, є силіл, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, аліл, ацетил, півалоіл або бензоіл.

В окремих випадках здійснення замісник, який перебуває при атомі сірки, є захисною групою сірки (також відомою як "захисна група тіолу"). Групи, які захищають сірку, включають без обмеження -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃+X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃+X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂ і -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, де R^{aa}, R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі. Захисні групи сірки добре відомі з рівня техніки і включають такі, докладно описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включеної в даний документ за допомогою посилання. В окремих випадках здійснення захисною групою сірки, описаною в даному документі, є ацетамідометил, t-Bu, 3-нітро-2-піридин-сульфеніл, 2-піридин-сульфеніл або трифенілметил.

"Протиіоном" або "аніонним протиіоном" є негативно заряджена група, пов'язана з позитивно зарядженою групою для підтримки електронної нейтральності. Аніонний протиіон може бути одновалентним (тобто містить один формальний негативний заряд). Аніонний

протиіон може бути полівалентним (тобто містить більше одного формального негативного заряду), таким як двовалентний або тривалентний. Ілюстративні протиіони включають галогенідні іони (наприклад, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , сульфонатні іони (наприклад, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфора сульфонат, нафтален-2-сульфонат, нафтален-1-сульфонова кислота-5-сульфонат, етан-1-сульфонова кислота-2-сульфонат і т.п.), карбоксилатні іони (наприклад, ацетат, пропаноат, бензоат, гліцерат, лактат, тартрат, гліколят, глюконат і т.п.), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ і карборанові аніони (наприклад, $CB_{11}H_{12}^-$ або $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Ілюстративні протиіони, які можуть бути полівалентними, включають CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, карбоксилатні аніони (наприклад, тартрат, цитрат, фумарат, малеат, малат, малонат, глюконат, сукцинат, глутарат, адипат, пімелат, суберат, азелат, себацінат, саліцилат, фталати, аспартат, глутамат і т.п.) і карборани.

Як використовується в даному документі, "відхідна група" (LG) є відомим у даній області терміном, який відноситься до молекулярного фрагмента, який відходить із парою електронів при гетеролітичному розщепленні зв'язку, при цьому молекулярний фрагмент є аніоном або нейтральною молекулою. Як використовується в даному документі відхідна група, може бути атомом або групою, здатними замінятися нуклеофілом. Див., наприклад, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502). Ілюстративні відхідні групи, включають без обмеження галоген (наприклад, хлор, бром, йод) і активовані заміщені гідроксильні групи (наприклад, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ і $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} визначені в даному документі). Приклади придатних відхідних груп, включають без обмеження галогеніди (такі як хлорид, бромід або йодид), алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, алкансульфонілокси, аренсульфонілокси, алкілкарбонілокси (наприклад, ацетокси), арилкарбонілокси, арилокси, метокси, N, O-диметилгідроксиламіно, піксил, галоформіати, $-NO_2$, солі триалкіламонію й ариліодонію. У певних варіантах здійснення відхідна група, є складним ефіром сульфонової кислоти. У певних варіантах здійснення складний ефір сульфонової кислоти має формулу $-OSO_2R^{LG1}$, де R^{LG1} обраний із групи, яка складається з необов'язково алкілу, необов'язково заміщеного алкеніла, необов'язково заміщеного гетероалкіла, необов'язково заміщеного арила, необов'язково заміщеного гетероарила, необов'язково заміщеного арилалкіла, і необов'язково заміщеного гетероарилалкіла. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є заміщеним або незаміщеним C_1 - C_6 алкілом. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є метилом. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є $-CF_3$. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є заміщеним або незаміщеним арилом. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є заміщеним або незаміщеним фенілом. У певних варіантах здійснення R^{LG1} є



У контексті даного документа використання фрази "щонайменше в одному випадку" означає 1, 2, 3, 4 або більше випадків, але також охоплює діапазон, наприклад, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2, від 2 до 4, від 2 до 3 або від 3 до 4 випадків включно.

"Відмінна від водню група" відноситься до будь-якої групи, яка визначається для конкретної змінної, що не є воднем.

Ці й інші ілюстративні замісники описані більш докладно в докладному описі, прикладах і формулі винаходу. Даний винахід жодним чином не обмежується наведеним вище ілюстративним переліком замісників.

Інші визначення

Використовуваний у даному документі термін "сіль" відноситься до всіляких солей і охоплює фармацевтично прийнятні солі.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до таких солей, які з медичної точки зору підходять для застосування в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергійної реакції й т.п. і відповідають розумному відношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі з рівня техніки. Наприклад, Berge et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включеної в даний документ за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають солі, отримані з придатних неорганічних і органічних

кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі, утворені між аміногрупою й неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота й перхлорна кислота, або органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або за допомогою інших способів, відомих з рівня техніки, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етанесульфатні, формиатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, йодгидратні, гідрокси-етансульфонатні, лактобїонатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталенсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенїлпропіонатні, фосфатні, пікратні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканонатні, валеріанатні солі й т.п. Солі, отримані з придатних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію й $N^+(C_1\text{-алкіл})_4^-$. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію й т.п. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, у відповідних випадках, солі нетоксичних катіонів амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

Термін "сольват" відноситься до форм сполуки або її солі, які асоційовані з розчинником, звичайно шляхом реакції сольволіза. Ця фізична асоціація може містити водневий зв'язок. Традиційні розчинники включають воду, метанол, етанол, оцтову кислоту, DMSO, THF, діетиловий ефір і т.п. Сполуки, описані в даному документі, можуть бути отримані, наприклад, у кристалічній формі й можуть бути сольватовані. Придатні сольвати включають фармацевтично прийнятні сольвати й додатково включають як стехіометричні сольвати, так і нестехіометричні сольвати. У певних випадках сольват можна буде виділити, наприклад, якщо одна або кілька молекул розчинника включені в кристалічні ґрати кристалічної твердої речовини. "Сольват" охоплює сольвати як у рідкій фазі, так і виділювані. Типові сольвати включають гідрати, етанолати й метанолати.

Термін "гідрат" відноситься до сполуки, яка асоційована з водою. Як правило, число молекул води, які містяться в гідраті сполуки, характеризується певним відношенням до молекул сполуки в гідраті. Таким чином, гідрат сполуки може бути представлений, наприклад, загальною формулою $R \cdot x H_2O$, де R є сполукою, а x є числом більше 0. Дана сполука може утворювати більше одного типу гідрату, у тому числі, наприклад, моногідрати (x дорівнює 1), нижчі гідрати (x дорівнює числу більше 0 і менше 1, наприклад, гемігідрати ($R \cdot 0,5 H_2O$)) і полігідрати (x дорівнює числу більше 1, наприклад, дигідрати ($R \cdot 2 H_2O$) і гексагідрати ($R \cdot 6 H_2O$)).

Термін "таутомери" або "таутомерний" відноситься до двох або більше взаємоперетворюваних сполук, одержуваних у результаті щонайменше одного формального перегрупування атома водню й щонайменше одної зміни валентності (наприклад, одинарного зв'язку на подвійний зв'язок, потрійного зв'язку на одинарний зв'язок або навпаки). Точне відношення таутомерів залежить від декількох факторів, у тому числі від температури, розчинника й pH. Таутомерні перетворення (тобто реакція, яка забезпечує таутомерну пару) може каталізуватися кислотою або основою. Ілюстративні таутомерні перетворення включають таутомерні перетворення кето-енол, амід-імід, лактам-лактім, енамін-імін і енамін-(інший енамін).

Також слід розуміти, що сполуки, які характеризуються однаковою молекулярною формулою, але відрізняються природою або послідовністю зв'язку своїх атомів або розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "ізомерами". Ізомери, які відрізняються розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "стереоізомерами".

Сtereoізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереомерами", а ті, які є незбіжними при накладенні дзеркальними відображеннями один одного, називаються "енантіомерами". Якщо сполука має центр асиметрії, наприклад, пов'язаний із чотирма різними групами, то можлива пара енантіомерів. Енантіомер може бути охарактеризований абсолютною конфігурацією свого центру асиметрії й описується правилами R- і S-послідовності Кана й Прелога, або тим, як молекула обертає площину поляризованого світла, і позначається як правообертальна або лівообертальна (тобто як (+) або (-)-ізомери відповідно). Хіральної сполуки може існувати у вигляді окремого енантіомера або у вигляді їх суміші. Суміш, яка містить рівні частини енантіомерів, називається "рацемічною сумішшю".

Термін "поліморф" відноситься до кристалічної форми сполуки (або її солі, гідрату або сольовату). Усі поліморфи мають однаковий склад елементів. Різні кристалічні форми звичайно характеризуються різними паттернами дифракції рентгенівських променів, інфрачервоними спектрами, точками плавлення, щільністю, твердістю, формою кристалів, оптичними й електричними властивостями, стабільністю й розчинністю. Розчинник для рекристалізації, швидкість кристалізації, температура зберігання й інші фактори можуть приводити до переваги однієї кристалічної форми. Різні поліморфи сполуки можуть бути отримані шляхом кристалізації за різних умов.

Термін "співкристал" відноситься до кристалічної структури, яка складається щонайменше із двох компонентів. У певних варіантах здійснення співкристал містить сполуку за даним винаходом й один або декілька інших компонентів, у тому числі без обмеження атоми, іони, молекули або молекули розчинника. У певних варіантах здійснення співкристал містить сполуку за даним винаходом й одну або кілька молекул розчинника. У певних варіантах здійснення співкристал містить сполуку за даним винаходом й одну або декілька з кислот або основ. У певних варіантах здійснення співкристал містить сполуку за даним винаходом й один або кілька компонентів, споріднених зазначеній сполуці, у тому числі без обмеження ізомер, таутомер, сіль, сольват, гідрат, синтетичний попередник, синтетичне похідне, фрагмент або домішку зазначеної сполуки.

Термін "проліки" відноситься до сполук, які містять відщеплювані групи й під дією сольволізу або при фізіологічних умовах перетворюються в сполуки, описані в даному документі, які є фармацевтично активними *in vivo*. Такі приклади включають без обмеження похідні холінового складного ефіру й т.п., N-алкілморфолінові складні ефіри й т.п. Інші похідні сполук, описаних у даному документі, проявляють активність як у своєї кислотній, так і в похідній від кислоти формах, але в чутливій до кислоти формі найчастіше мають переваги розчинності, тканинної сумісності або вповільненого вивільнення в організмі ссавця (див., Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Проліки включають кислотні похідні, добре відомі фахівцям у даній області, такі як, наприклад, складні ефіри, отримані за допомогою реакції вихідної кислоти з придатним спиртом, або аміді, отримані за допомогою реакції вихідної кислотної сполуки із заміщеним або незаміщеним аміном, або кислотні ангідриди, або змішані ангідриди. Прості аліфатичні сполуки або ароматичні складні ефіри, аміді й ангідриди, отримані з кислотних груп у сполуках, описаних у даному документі, є конкретними проліками. У деяких випадках бажане одержання проліків типу подвійного складного ефіру, таких як складні (ацилокси)алкілові ефіри або складні ((алкоксикарбоніл)окси)алкілові ефіри. Складні C₁-C₈алкілові, C₂-C₈алкенілові, C₂-C₈алкінілові, арилові, C₇-C₁₂заміщені арилові й C₇-C₁₂арилалкілові ефіри сполук, описаних у даному документі, можуть бути кращими.

Термін "мала молекула" позначає молекули, які або зустрічаються в природі, або створені штучним способом (наприклад, шляхом хімічного синтезу), які характеризуються відносно низькою молекулярною масою. Як правило, мала молекула є органічною сполукою (тобто вона містить вуглець). Мала молекула може містити кілька вуглець-вуглецевих зв'язків, стереоцентрів і інших функціональних груп (наприклад, аміни, гідроксил, карбоніли й гетероциклічні кільця і т.д.). У певних варіантах здійснення молекулярна маса малої молекули становить не більше ніж приблизно 1000 г/моль, не більше ніж приблизно 900 г/моль, не більше ніж приблизно 800 г/моль, не більше ніж приблизно 700 г/моль, не більше ніж приблизно 600 г/моль, не більше ніж приблизно 500 г/моль, не більше ніж приблизно 400 г/моль, не більше ніж приблизно 300 г/моль, не більше ніж приблизно 200 г/моль або не більше ніж приблизно 100 г/моль. У певних варіантах здійснення молекулярна маса малої молекули становить щонайменше приблизно 100 г/моль, щонайменше приблизно 200 г/моль, щонайменше приблизно 300 г/моль, щонайменше приблизно 400 г/моль, щонайменше приблизно 500 г/моль, щонайменше приблизно 600 г/моль, щонайменше приблизно 700 г/моль, щонайменше приблизно 800 г/моль, або щонайменше приблизно 900 г/моль, або щонайменше приблизно 1000 г/моль. Також можливі комбінації вищезгаданих діапазонів (наприклад, щонайменше приблизно 200 г/моль і не більше ніж приблизно 500 г/моль). У певних варіантах здійснення мала молекула є терапевтично активним засобом, таким як лікарський засіб (наприклад, молекулою, схваленою Управлінням з контролю над харчовими продуктами й лікарськими засобами США згідно зі зводом федеральних нормативних актів (C.F.R.)). Мала молекула також може бути в комплексі з одним або декількома атомами металу й/або іонами металу. У цьому випадку мала молекула також називається "малою металорганічною молекулою". Кращі малі молекули є біологічно активними в тому відношенні, що вони забезпечують біологічний ефект у тварин, переважно ссавців, більш переважно людей. Малі молекули включають без обмеження радіонукліди й візуалізуючі засоби. У певних варіантах здійснення мала молекула є лікарським

засобом. Переважно, хоча не обов'язково, лікарським засобом є такий, який вже визнаний безпечним і ефективним для застосування людьми або тваринами відповідним урядовим відомством або регулювальним органом. Наприклад, лікарські засоби, схвалені для застосування людьми, приводяться FDA у статті 21 C.F.R. §§ 330.5, 331-361 і 440-460, включений в даний документ за допомогою посилання; лікарські засоби для ветеринарного застосування приводяться FDA у статті 21 C.F.R. §§ 500-589, включений в даний документ за допомогою посилання. Усі перераховані лікарські засоби вважаються прийнятними для застосування відповідно до даного винаходу.

"Білок", "пептид" або "поліпептид" передбачають полімер з амінокислотних залишків, з'єднаних разом пептидними зв'язками, і позначають білки, поліпептиди й пептиди будь-якого розміру, структури або функції. Як правило, довжина білка буде становити щонайменше три амінокислоти. Білок може відноситися до окремого білка або до групи білків. Білки, описані в даному документі, переважно містять тільки природні амінокислоти, проте в якості альтернативи можна використовувати відмінні від природних амінокислоти (тобто сполуки, які не зустрічаються в природі, але які можуть бути включені в поліпептидний ланцюг) і/або аналоги амінокислот, відомі з рівня техніки. Також одна або кілька амінокислот у білку можуть бути модифіковані, наприклад, шляхом додавання хімічної структурної одиниці, такої як вуглеводна група, гідроксильна група, фосфатна група, фарнезильна група, ізофарнезильна група, жирнокислотна група, лінкер для кон'югації або функціоналізації або інша модифікація. Білок також може бути однією молекулою або може бути багатомолекулярним комплексом. Білок може бути фрагментом білка, що зустрічається в природі, або пептиду. Білок може бути таким, що зустрічаються в природі, рекомбінантним, синтетичним або будь-якою комбінацією зазначеного.

Термін "ген" відноситься до фрагменту нуклеїнової кислоти, який експресує конкретний білок, у тому числі регуляторні послідовності перед (5'-некодуєчі послідовності,) і після (3'-некодуєчі послідовності) кодуєчої послідовності. "Нативний ген" відноситься до гена, який зустрічається в природі, зі своїми власними регуляторними послідовностями. "Химерний ген" або "химерна конструкція" відноситься до будь-якого гена або конструкції, але не до нативного гена, які містять регуляторну і кодуєчу послідовності, які разом не зустрічаються в природі. Відповідно, химерний ген або химерна конструкція можуть містити регуляторні послідовності і кодуєчі послідовності, які отримані з різних джерел, або регуляторні послідовності і кодуєчі послідовності, отримані з того самого джерела, але розташовані в порядку, відмінному від того, що зустрічається в природі. "Ендогенний ген" відноситься до нативного гена у своєму природному місці розташування в геномі організму. "Чужорідний" ген відноситься до гена, що зазвичай не зустрічається в організмі хазяїна, але який вводиться в організм хазяїна шляхом перенесення генів. Чужорідні гени можуть включати нативні гени, вставлені в ненативний організм, або химерні гени. "Трансгеном" є ген, який був уведений у геном за допомогою процедури трансформації.

Термін "гістон" відноситься до сильнолужних білків, які перебувають у ядрах еукаріотичних клітин, які впаковують і впорядковують ДНК у структурні елементи, названі нуклеосомами. Вони є головними білковими компонентами хроматину, які діють як котушки, на які навивається ДНК, і відіграють певну роль у регуляції генів. У певних варіантах здійснення гістоном є гістон H1 (наприклад, гістон H1F, гістон H1H1). У певних варіантах здійснення гістоном є гістон H2A (наприклад, гістон H2AF, гістон H2A1, гістон H2A2). У певних варіантах здійснення гістоном є гістон H2B (наприклад, гістон H2BF, гістон H2B1, гістон H2B2). У певних варіантах здійснення гістоном є гістон H3 (наприклад, гістон H3A1, гістон H3A2, гістон H3A3). У певних варіантах здійснення гістоном є гістон H4 (наприклад, гістон H41, гістон H44).

Термін "бромодомен" відноситься до білкового домену, який розпізнає ацетильовані лізинові залишки, такі як залишки на N-кінцевих хвостах гістонів. У певних варіантах здійснення бромодомен білка BET містить приблизно 110 амінокислот і має консервативну складку, яка містить лівосторонній пучок із чотирьох альфа-спіралей, зв'язаних різними петлевими областями, які взаємодіють із хроматином. У певних варіантах здійснення бромодоменом є ASH1L (ID в Genbank: gi|8922081), ATAD2 (ID в Genbank: gi|24497618), BAZ2B (ID в Genbank: gi|7304923), BRD1 (ID в Genbank: gi|11321642), BRD2(1) (ID в Genbank: gi|4826806), BRD2(2) (ID в Genbank: gi|4826806), BRD3(1) (ID в Genbank: gi|11067749), BRD3(2) (ID в Genbank: gi|11067749), BRD4(1) (ID в Genbank: gi|19718731), BRD4(2) (ID в Genbank: gi|19718731), BRD9 (ID в Genbank: gi|57770383), BRDT(1) (ID в Genbank: gi|46399198), BRPF1 (ID в Genbank: gi|51173720), CECR2 (ID в Genbank: gi|148612882), CREBBP (ID в Genbank: gi|4758056), EP300 (ID в Genbank: gi|50345997), FALZ (ID в Genbank: gi|38788274), GCN5L2 (ID в Genbank: gi|10835101), KIAA1240 (ID в Genbank: gi|51460532), LOC93349 (ID в Genbank: gi|134133279),

PB1(1) (ID в Genbank: gi|30794372), PB1(2) (ID в Genbank: gi|30794372), PB1(3) (ID в Genbank: gi|30794372), PB1(5) (ID в Genbank: gi|30794372), PB1(6) (ID в Genbank: gi|30794372), PCAF (ID в Genbank: gi|40805843), PHIP(2) (ID в Genbank: gi|34996489), SMARCA2 (ID в Genbank: gi|48255900), SMARCA4 (ID в Genbank: gi|21071056), SP140 (ID в Genbank: gi|52487219), TAF1(1) (ID в Genbank: gi|20357585), TAF1(2) (ID в Genbank: gi|20357585), TAF1L(1) (ID в Genbank: gi|24429572), TAF1L(2) (ID в Genbank: gi|24429572), TIF1 (ID в Genbank: gi|14971415), TRIM28 (ID в Genbank: gi|5032179) або WDR9(2) (ID в Genbank: gi|16445436).

Термін "бромодоменвмісний білок" або "бромодоменний білок" відноситься до білка, або дикого типу, або мутантного, природного або синтетичного, усіченого або повного, або до його варіанта, який має мінімальну амінокислотну послідовність, достатню для функціонального бромодомена, здатного опосередковувати молекулярне розпізнавання ацетил-лізіна ацетильованих лізинових залишків у другому білку (наприклад, гістоні), таких як на хвостах гістонів. Бромодоменвмісні білки включають, наприклад, злиті білки, які містять бромодомен і додаткову частину, яка має необхідну функціональність (наприклад, репортерну частину).

Терміни "композиція" і "склад" використовуються взаємозамінно.

"Суб'єкт", для якого передбачається введення, відноситься до людини (тобто до чоловіка або жінки будь-якої вікової групи, наприклад, до педіатричного суб'єкта (наприклад, малюка, дитини або підлітка) або до дорослого суб'єкта (наприклад, дорослого молодого віку, дорослого середнього віку або дорослого літнього віку)), або до відмінної від людини тварини. У певних варіантах здійснення відмінною від людини твариною є ссавець (наприклад, примат (наприклад, яванський макак або макак-резус), комерційно важливий ссавець (наприклад, велика рогата худоба, свиня, кінь, вівця, коза, кішка або собака) або птах (наприклад, комерційно важливий птах, такий як курка, качка, гуска або індичка)). У певних варіантах здійснення відмінною від людини твариною є риба, рептилія або земноводне. Відмінна від людини тварина може бути самцем або самкою на будь-якій стадії розвитку. Відмінною від людини твариною може бути трансгенна тварина або тварина, створена методами генної інженерії.

Терміни "захворювання", "порушення" і "стан" використовуються в даному документі взаємозамінно.

Термін "біологічний зразок" відноситься до будь-якого зразка, у тому числі до зразків тканини (таких як тканеві зрізи й голкові біопсії тканини); зразків клітин (наприклад, цитологічні мазки (такі як Рар або мазки крові) або зразки клітин, отримані шляхом мікродисекції); зразків цілих організмів (таких як зразки дріжджів або бактерій) або фракцій, фрагментів або органел клітин (таких як отримані шляхом лізису клітин і поділу їх компонентів за допомогою центрифугування або іншим способом). Інші приклади біологічних зразків включають кров, сироватку крові, сечу, сім'яну рідину, фекальні маси, спинномозкову рідину, інтерстиціальну рідину, слиз, сльози, піт, гній, біоптат тканини (наприклад, отриманий шляхом хірургічної біопсії або голкової біопсії), аспірати із соска, молоко, піхве виділення, слину, мазки (такі як буккальні мазки) або будь-який матеріал, який містить біомолекули, які отримані з першого біологічного зразка.

Терміни "уводити", "здійснювати введення" або "введення" відносяться до імплантації, абсорбції, поглинання, ін'єкції, інгаляції або іншого введення сполуки, описаної в даному документі, або її композиції в організм суб'єкта або суб'єктові.

Терміни "стан", "захворювання" і "порушення" використовуються взаємозамінно.

Терміни "лікування", "лікувати" і "здійснення лікування" відносяться до запобігання, полегшення, уповільнення початку прояву або інгібування прогресування захворювання, описаного в даному документі. У деяких варіантах здійснення лікування можна застосовувати після розвитку або прояву одного або декількох ознак або симптомів захворювання. В інших варіантах здійснення лікування можна застосовувати за відсутності ознак або симптомів захворювання. Наприклад, лікування можна застосовувати стосовно сприйнятливому суб'єкта до прояву симптомів (наприклад, з урахуванням історії симптомів і/або з урахуванням впливу патогена). Лікування також можна продовжувати після усунення симптомів, наприклад, для вповільнення або попередження рецидиву.

"Ефективна кількість" сполуки, описаної в даному документі, відноситься до кількості, достатньої для індукування необхідної біологічної відповіді, тобто лікування стану. Рядовому фахівцеві в даній області буде зрозуміло, що ефективна кількість сполуки, описаної в даному документі, може варіюватися залежно від таких факторів як необхідний біологічний кінцевий результат, фармакокінетика сполуки, стан, що підлягає лікуванню, шлях введення, а також вік і стан здоров'я суб'єкта. Ефективна кількість охоплює терапевтичне й профілактичне лікування.

"Терапевтично ефективною кількістю" сполуки, описаної в даному документі, є кількість, достатня для забезпечення терапевтичного ефекту при лікуванні стану або для вповільнення

розвитку або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих зі станом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, окремо або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, яка забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні стану. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка поліпшує загальну терапію, зменшує або усуває симптоми, ознаки або причини стану й/або підсилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу. У певних варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість є ефективною для інгібування активності бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість є ефективною для лікування захворювання, описаного в даному документі. У певних варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість є ефективною для інгібування активності бромодоменвмісного білка й для лікування захворювання, описаного в даному документі.

"Профілактично ефективною кількістю" сполуки, описаної в даному документі, є кількість, достатня для попередження стану або одного або декількох симптомів, асоційованих зі станом, або для попередження його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, окремо або в комбінації з іншими засобами, яка забезпечує профілактичний ефект при попередженні стану. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка поліпшує загальну профілактику або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу. У певних варіантах здійснення профілактично ефективна кількість є ефективною для інгібування активності бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення профілактично ефективна кількість є ефективною для попередження захворювання, описаного в даному документі. У певних варіантах здійснення профілактично ефективна кількість є ефективною для інгібування активності бромодоменвмісного білка й для попередження захворювання, описаного в даному документі.

Терміни "інгібування", "здійснення інгібування", "інгібувати" або "інгібітор" відносяться до здатності сполуки знижувати, сповільнювати, зупиняти або попереджати активність конкретного біологічного процесу (наприклад, активність бромодомена й/або бромодоменвмісного білка) у клітині в порівнянні із середовищем-носієм. У деяких варіантах здійснення дані терміни відносяться до зниження рівня ферментативної активності, наприклад, (активності бромодомена, бромодоменвмісного білка), до рівня, який статистично значимий нижче початкового рівня, яким може бути, наприклад, вихідний рівень ферментативної активності. У деяких варіантах здійснення дані терміни відносяться до зниження рівня ферментативної активності, наприклад, (активності бромодомена, бромодоменвмісного білка), до рівня, який становить менше 75 %, менше 50 %, менше 40 %, менше 30 %, менше 25 %, менше 20 %, менше 10 %, менше 9 %, менше 8 %, менше 7 %, менше 6 %, менше 5 %, менше 4 %, менше 3 %, менше 2 %, менше 1 %, менше 0,5 %, менше 0,1 %, менше 0,01 %, менше 0,001 % або менше 0,0001 % початкового рівня, яким може бути, наприклад, вихідний рівень ферментативної активності.

Якщо сполука, фармацевтична композиція, спосіб, застосування або набір згадуються у відношенні "селективного", "специфічного" або "конкурентного" зв'язування першого білка або першого хроматину, то сполука, фармацевтична композиція, спосіб, застосування або набір забезпечують зв'язування першого білка або першого хроматину з більш високою афінністю зв'язування (наприклад, не менше ніж приблизно 2-кратною, не менше ніж приблизно 5-кратною, не менше ніж приблизно 10-кратною, не менше ніж приблизно 30-кратною, не менше ніж приблизно 100-кратною, не менше ніж приблизно 1000-кратною або не менше ніж приблизно 10000-кратною), ніж при зв'язуванні другого білка або другого хроматину, які відрізняються від першого білка й першого хроматину. Якщо сполука, фармацевтична композиція, спосіб, застосування або набір згадуються у відношенні "селективного", "специфічного" або "конкурентного" модулювання (наприклад, підвищення або інгібування) активності бромодоменвмісного білка, то сполука, фармацевтична композиція, спосіб, застосування або набір забезпечують модулювання активності бромодоменвмісного білка більшою мірою (наприклад, не менше ніж приблизно 2-кратною, не менше ніж приблизно 5-кратною, не менше ніж приблизно 10-кратною, не менше ніж приблизно 30-кратною, не менше ніж приблизно 100-кратною, не менше ніж приблизно 1000-кратною або не менше ніж приблизно 10000-кратною), ніж активність щонайменше одного білка, який відрізняється від бромодоменвмісного білка.

Термін "аберантна активність" відноситься до активності, яка відхиляється від нормальної активності. Термін "підвищена активність" відноситься до активності, що перевищує нормальну активність.

"Проліферативне захворювання" відноситься до захворювання, яке виникає через аномальний ріст клітин або їх поширення за допомогою розмноження (Walker, Cambridge

Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Проліферативне захворювання може бути асоційоване з 1) патологічною проліферацією звичайно спочиваючих клітин; 2) патологічною міграцією клітин з їхнього природного місця розташування (наприклад, метастаз неопластичних клітин); 3) патологічною експресією протеолітичних ферментів, таких як матричні металопротеази (наприклад, колагенази, желатинази й еластази); або 4) патологічним ангиогенезом, як при проліферативній ретинопатії й метастазуванні пухлини. Ілюстративні проліферативні захворювання включають форми раку (тобто "злоякісні новоутворення"), доброякісні новоутворення, захворювання, асоційовані з ангиогенезом, запальні захворювання й аутоімунні захворювання.

Термін "ангиогенез" відноситься до фізіологічного процесу, за допомогою якого утворюються нові кровоносні судини з раніше існуючих судин. Ангиогенез відрізняється від васкулогенеза, який є утворенням ендотеліальних клітин de novo з мезодермальних клітин-попередників. Перші судини при розвитку зародка формуються за допомогою васкулогенеза, після чого за ріст більшої частини судин відповідає ангиогенез при нормальному або аномальному розвитку. Ангиогенез є життєво важливим процесом у рості й розвитку, а також у загоєнні ран і формуванні грануляційної тканини. Однак ангиогенез також є фундаментальною стадією в переході пухлин від доброякісного стану в злоякісний, що веде до застосування інгібіторів ангиогенеза в лікуванні раку. Ангиогенез може хімічно стимулюватися ангиогенними білками, такими як фактори росту (наприклад, VEGF). "Патологічний ангиогенез" відноситься до аномального (наприклад, надлишкового або недостатнього) ангиогенезу, який доводить до захворювання й/або асоціюється із захворюванням.

Терміни "новоутворення" і "пухлина" використовуються взаємозамінно й відносяться до аномальної маси тканини, при цьому ріст маси перевершує ріст нормальної тканини й не координується з ним. Новоутворення або пухлина можуть бути "доброякісними" або "злоякісними" залежно від наступних характеристик: ступінь клітинного диференціювання (у тому числі морфологія й функціональність), швидкість росту, локальна інвазія й метастаз. "Доброякісне новоутворення", як правило, є високодиференційованим, характеризується більш повільним ростом, ніж злоякісне новоутворення, і залишається локалізованим на ділянці походження. Крім того, доброякісне новоутворення не має здатності інфільтрації, інвазії або метастазування у віддалені ділянки. Ілюстративні доброякісні новоутворення включають без обмеження ліпому, хондрому, форми аденоми, акрохордон, форми сенільної ангиоми, форми себорейного кератозу, лентіго й форми гіперплазії сальних залоз. У деяких випадках певні "доброякісні" пухлини можуть згодом приводити до виникнення злоякісних новоутворень, що може бути результатом додаткових генетичних змін у субпопуляції пухлинних неопластичних клітин, і ці пухлини називаються "передраковими новоутвореннями". Ілюстративним передраковим новоутворенням є тератома. На відміну від цього, "злоякісне новоутворення", як правило, є слабодиференційованим (анаплазія) і характеризується швидким ростом, супроводжуваним прогресуючою інфільтрацією, інвазією й руйнуванням навколишньої тканини. Більше того, злоякісне новоутворення, як правило, має здатність метастазування у віддалені ділянки. Терміни "метастаз", "метастатичний" або "метастазувати" відносяться до поширення або міграції ракових клітин з первинної або вихідної пухлини в інший орган або тканину, і, як правило, визначається присутністю "вторинної пухлини" або "вторинної клітинної маси" типу тканини первинної або вихідної пухлини, а не типом органа або тканини, у яких розташована вторинна (метастатична) пухлина. Наприклад, рак передміхурової залози, який мігрував у кістку, вважається метастазуючим раком передміхурової залози й включає ракові клітини раку передміхурової залози, що ростуть у кістковій тканині.

Термін "рак" відноситься до злоякісного новоутворення (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Ілюстративні форми раку включають без обмеження нейрому слухового нерва; аденокарциному; рак надниркових залоз; рак анального каналу; ангиосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, гемангіосаркому); рак апендикса; доброякісну моноклональну гаммапатію; рак жовчного міхура (наприклад, холангіокарциному); рак сечового міхура; рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярну карциному молочної залози, рак грудей, медулярну карциному молочної залози); рак головного мозку (наприклад, менингіому, форми гліобластоми, гліому (наприклад, астроцитому, олігодендрогліому), медулобластоми); рак бронхів; карциноїдну пухлину; рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки); хоріокарциному; хордому; краніофарингіому; колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальну аденокарциному); рак сполучної тканини; епітеліальну карциному; епендимому; ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоши, множинну ідіопатичну геморагічну саркому); рак ендометрію (наприклад, рак матки, саркому матки); рак стравоходу

(наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барета); саркому Юїнга; рак ока (наприклад, внутрішньоочну меланому, ретинобластому); сімейну гіпереозинофілію; рак жовчного міхура; рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка); шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST); герміногенний рак; рак голови й шиї (наприклад, плоскоклітинний рак голови й шиї, рак ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинну карциному ротової порожнини), рак горла (наприклад, рак гортані, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)); гемопоетичні форми раку (наприклад, лейкоз, такий як гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL) (наприклад, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL), гострий мієлоцитарний лейкоз (AML) (наприклад, В-клітинний AML, Т-клітинний AML), хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML) (наприклад, В-клітинний CML, Т-клітинний CML) і хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) (наприклад, В-клітинний CLL, Т-клітинний CLL)); лімфому, таку як лімфома Ходжкіна (HL) (наприклад, В-клітинна HL, Т-клітинна HL) і неходжкінська лімфома (NHL) (наприклад, В-клітинна NHL, така як дифузійна крупноклітинна лімфома (DLCL) (наприклад, дифузійна В-клітинна крупноклітинна лімфома), фолікулярна лімфома, хронічний лімфоцитарний лейкоз/мала лімфоцитарна лімфома (CLL/SLL), лімфома із клітин мантийної зони (MCL), форми В-клітинної лімфоми із клітин маргінальної зони (наприклад, форми лімфоми асоційованої зі слизуватими оболонками лімфоїдної тканини (MALT), В-клітинна лімфома із клітин маргінальної зони вузлового типу, селезінкова В-клітинна лімфома із клітин маргінальної зони), первинна медіастинальна В-клітинна лімфома, лімфома Беркита, лімфоплазмоцитарна лімфома (т.б.макроглобулінемія Вальденстрема), волосатоклітинний лейкоз (HCL), імунобластна крупноклітинна лімфома, В-лімфобластна лімфома із клітин-попередників і первинна лімфома центральної нервової системи (CNS); і Т-клітинна NHL, така як Т-лімфобластна лімфома/лейкоз із клітин-попередників, лімфома периферичних Т-клітин (PTCL) (наприклад, Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL) (наприклад, фунгоїдна гранулема, синдром Сезарі), ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома, позавулова Т-клітинна лімфома з натуральних кілерів, Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу, Т-лімфома типу підшкірного панікуліта й анапластична крупноклітинна лімфома); комбінацію одного або декількох лейкозу/лімфоми, описаних вище; і множинну мієлому (MM), хвороба важких ланцюгів (наприклад, хвороба альфа-ланцюгів, хвороба гамма-ланцюгів, хвороба мю-ланцюгів); гемангіобластому; рак гіпофаринкса; запальні міофібробластні пухлини; імуноцитарний амілоїдоз; рак нирок (наприклад, нефробластому, також іменовану пухлиною Вілмса, нирково-клітинну карциному); рак печінки (наприклад, гепатоклітинний рак (HCC), злоякісну гепатому); рак легені (наприклад, бронхогенну карциному, дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), аденокарциному легені); лейоміосаркому (LMS); мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз); рак м'яза; мієлодиспластичний синдром (MDS); мезотеліому; мієлопроліферативне порушення (MPD) (наприклад, дійсну поліцитемію (PV), есенційний тромбоцитоз (ET), агногенну мієлоїдну метаплазію (AMM), іменовану також мієлофіброзом (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіпереозинофільний синдром (HES)), нейробластому; нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (NF) типу 1 або типу 2, шванноматоз); нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатичну нейроендокринну пухлину (GEP-NET), карциноїдну пухлину); остеосаркому (наприклад, рак кістки); рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональну карциному яєчників, аденокарциному яєчників); папілярну аденокарциному; рак підшлункової залози (наприклад, аденокарциному підшлункової залози, внутрішньопротокову папілярно-муцинозну пухлину (IPMN), пухлини острівкових клітин); рак статевого члена (наприклад, Педжетовську форму раку статевого члена й мошонки); пінеалому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT); новоутворення плазматичних клітин; паранеопластичні синдроми; внутрішньонепітеліальні новоутворення; рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози); рак прямої кишки; рабдоміосаркому; рак слинної залози; рак шкіри (наприклад, плоскоклітинну карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базально-клітинну карциному (BCC)); рак тонкого кишечника (наприклад, рак апендикса); саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (MFH), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферичних нервів (MPNST), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому); карциному сальної залози; рак тонкої кишки; карциному потової залози; синовіому; рак яєчка (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчка); рак щитовидної залози (наприклад, папілярну карциному щитовидної залози, папілярну тиреоїдну карциному (PTC), медулярний рак щитовидної залози); рак уретри; рак піхви й рак вульви (наприклад, Педжетовську форму раку вульви).

Термін "запальне захворювання" відноситься до захворювання, викликаного, яке виникає в результаті або, яке є результатом запалення. Термін "запальне захворювання" також може

відноситися до некерованої запальної реакції, яка викликає надмірну відповідь макрофагів, гранулоцитів і/або Т-лімфоцитів, що приводить до аномального ушкодження тканини й/або клітинної загибелі. Запальне захворювання може бути гострим або хронічним запальним станом і може виникати через інфекції або відмінні від інфекцій причини. Запальні захворювання включають без обмеження атеросклероз, артеріосклероз, аутоімунні порушення, множинний склероз, системний червоний вовчак, ревматичну поліміалгію (PMR), подагричний артрит, дегенеративний артрит, тендиніт, бурсит, псоріаз, кістозний фіброз, артроостеїт, ревматоїдний артрит, запальний артрит, синдром Шегрена, гігантоклітинний артеріїт системний склероз, що прогресує (склеродермію), анкілозуючий спондиліт, поліміозит, дерматоміозит, пузирчатку, пемфігоїд, діабет (наприклад, I типу), міастенію гравіс, тиреоїдит Хашімото, хвороба Грейвса, хвороба Гудпасчера, змішане захворювання сполучної тканини, склерозуючий холангіт, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, перніциозну анемію, запальні дерматози, звичайний інтерстиціальний пневмоніт (UIP), асбестоз, силікоз, бронхоектаз, беріліоз, талькоз, пневмоконіоз, саркоїдоз, десквамативну інтерстиціальну пневмонію, лімфоїдну інтерстиціальну пневмонію, гігантоклітинну інтерстиціальну пневмонію, клітинну інтерстиціальну пневмонію, екзогенний алергійний альвеоліт, гранулематоз Вегенера й пов'язані з ним форми ангіїта (темпоральний артеріїт і вузликовий поліартеріїт), запальні дерматози, реакції гіперчутливості вповільненого типу (наприклад, дерматит при контакті із сумахом), пневмонію, запалення дихальних шляхів, синдром розладу дихання в дорослих (ARDS), енцефаліт, реакції гіперчутливості негайного типу, астму, сінну лихоманку, алергії, анафілактичний шок, ревматичну лихоманку, гломерулонефрит, пієлонефрит, целюліт, цистит, хронічний холецистит, ішемію (ішемічне ушкодження), реперфузійне ушкодження, відторгнення алотрансплантата, відторгнення типу "хазяїн проти трансплантата", апендицит, артеріїт, блефарит, бронхіоліт, бронхіт, цервіцит, холангіт, хоріоамніоніт, кон'юнктивіт, дакриoadеніт, дерматоміозит, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епсидиміт, фасцит, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гінгівіт, ілеїт, ірит, ларингіт, мієліт, міокардит, нефрит, омфаліт, оофорит, орхіт, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, фарингіт, плеврит, флебіт, пневмонію, проктит, простатит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тестит, тонзиліт, уретрит, цистит, увеїт, вагініт, васкуліт, вульвіт, вульвовагініт, ангіїт, хронічний бронхіт, остеомієліт, неврит зорового нерва, темпоральний артеріїт, поперечний мієліт, некротизуючий фасцит і некротизуючий ентероколіт. Одне запальне захворювання включає без обмеження постхірургічне запалення.

"Аутоімунне захворювання" відноситься до захворювання, яке виникає через невідповідну імунну відповідь організму суб'єкта на речовини й тканини, звичайно присутні в організмі. Інакше кажучи, імунна система помилково сприймає якусь частину організму за патоген і атакує свої власні клітини. Це може бути обмежене певними органами (наприклад, при аутоімунному тиреоїдиті) або включати певну тканину в різних місцях (наприклад, хвороба Гудпасчера, яка може вражати базальну мембрану як у легені, так і в нирці). Лікування аутоімунних захворювань, як правило, полягає в імуносупресії, наприклад, за допомогою лікарських препаратів, які зменшують імунну відповідь. Ілюстративні аутоімунні захворювання включають без обмеження гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, некротизуючий васкуліт, лімфаденіт, вузликовий періартеріїт, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, системний червоний вовчак, псоріаз, виразковий коліт, системний склероз, дерматоміозит/поліміозит, синдром антифосфоліпідних антитіл, склеродермію, звичайну пузирчатку, ANCA-асоційований васкуліт (наприклад, гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт), увеїт, синдром Шегрена, хвороба Крона, синдром Рейтера, анкілозуючий спондиліт, хвороба Лайма, Синдром Гійєна-Барє, тиреоїдит Хашімото й кардіоміопатію.

Термін "неврологічне захворювання" відноситься до будь-якого захворювання нервової системи, у тому числі до захворювань, які стосуються центральної нервової системи (головний мозок, стовбур головного мозку й мозочок), периферичної нервової системи (у тому числі черепні нерви) і автономної нервової системи (частини якої розташовуються як у центральній, так і в периферичній нервовій системі). Нейродегенеративні захворювання відносяться до типу неврологічного захворювання, що характеризується втратою нервових клітин, у тому числі без обмеження хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, таупатії (у тому числі лобово-скронева деменція) і хвороба Гентінгтона. Приклади неврологічних захворювань включають без обмеження головний біль, ступор і кому, деменцію, припадок, порушення сну, травму, інфекції, новоутворення, нейроофтальмологічні порушення, порушення руху, демієлінізуючі захворювання, порушення спинного мозку й порушення периферичних нервів, м'язових і нейром'язових сполук. Залежність і психічні захворювання, які включають без обмеження біполярний розлад і шизофренію, також включені у визначення неврологічних

захворювань. Додаткові приклади неврологічних захворювань включають набуту епілептиформну афазію; гострий розсіяний енцефаломієліт; аденолейкодистрофію; агенез мозолистого тіла; агнозію; синдром Екарді; хворобу Александра; хворобу Альперса; альтернуючу геміплегію; хворобу Альцгеймера; бічний аміотрофічний склероз; аненцефалію; синдром Енгельмана; ангіоматоз; аноксію; афазію; апраксію арахноїдальні кісти; арахноідит; мальформацію Арнольда-Кіарі; артеріовенозну мальформацію; синдром Аспергера; телеангіоектатичну атаксію; синдром порушення уваги з гіперактивністю; аутизм; вегетативну дисфункцію; хребетний біль; хворобу Баттена; хворобу Бехчета; параліч Белла; доброякісний есенційний блефароспазм; доброякісне вогнище; аміотрофію; доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію; хворобу Бінсвангера; блефароспазм; синдром Блоха-Сульцбергера; ушкодження плечового сплетіння; абсцес головного мозку; ушкодження головного мозку; пухлини головного мозку (у тому числі мультиформну гліобластому); пухлину хребта: синдром Броун-Секара; хворобу Канавана; синдром зап'ястного каналу (CTS); каузалгію; таламічний синдром; центральний понтинний мієліноліз; вади розвитку центральної нервової системи; мозкову аневризму; церебральний артеріосклероз; церебральну атрофію; церебральний гігантизм; церебральний параліч; хворобу Шарко-Марі-Тута; викликану хіміотерапією невропатію й нейропатичний біль; мальформацію Кіарі; хорею; хронічну запальну демієлінізуючу поліневропатію (CIDP); хронічний біль; хронічний регіонарний болючий синдром; синдром Кофіна-Лоурі; кому, у тому числі стійкий вегетативний стан; уроджену лицьову диплегію; кортико-базальну дегенерацію; скроневиї артеріїт; краніосиностоз; хворобу Крейтцфельда-Якоба; кумулятивні травматичні розлади; синдром Кушинга; інклюзійну цитомегалію (CIBD); цитомегаловірусну інфекцію; синдром "танцюючих очей і танцюючих ніг"; синдром Денді-Уокера; хворобу Доусона; синдром де Морсьє; параліч Дежерін-Клюмпке; деменцію; дерматоміозит; діабетичну невропатію; дифузійний склероз; вегетативну дистонію; дисграфію; дислексію; форми дистонії; епілептичну енцефалопатію раннього дитячого віку; синдром порожнього турецького сидла; енцефаліт; енцефалоцеле; енцефалотригемінальний ангіоматоз; епілепсію; параліч Ерба; есенційний тремор; хворобу Фабрі; синдром Фара; непритомність; сімейний спастичний параліч; фебрильні судороги; синдром Фішера; атаксію Фрідрейха; лобово-скронеvu деменцію й інші "таупатії"; хворобу Гоше; синдром Герстманна; гігантоклітинний артеріїт; гігантоклітинну інклюзійну хворобу; глобально-клітинну лейкоцистоз; синдром Гійєна-Барє; асоційовану з HTLV-1 мієлопатію; хворобу Галервордена-Шпатца; травму голови; головний біль; геміфаціальний спазм; спадкоємну спастичну параплегію; спадкоємну поліневропатичну атаксію; синдром колінчатого вузла; лишай, що оперізує; синдром Хіраями; HIV-асоційовані деменцію й невропатію (див. також неврологічні прояви AIDS); голопрозенцефалію; хворобу Гентінгтона й інші хвороби поліглутамінових повторів; гідроаненцефалію; гідроцефалію; гіперсекрецію кортизола; гіпоксію; імуноопосередкований енцефаломієліт; міозит із включеними тільцями; синдром нетримання пігменту; інфантильну форму хвороби нагромадження фітаної кислоти; інфантильну форму хвороби Рефсума; інфантильні спазми; запальну міопатію; внутрішньочерепну кісту; внутрішньочерепну гіпертензію; синдром Жубера; синдром Кірнса-Сейра; хворобу Кеннеді; синдром Кінсбурна; синдром Кліпеля-Фейля; хворобу Краббе; хворобу Кугельберга-Веландера; куру; хворобу Лафора; міастенічний синдром Ламберта-Ітона; синдром Ландау-Клефнера; бічний мозковий синдром (синдром Валенберга); порушення здатності до навчання; хворобу Лея; синдром Ленекса-Гасто; синдром Леша-Найхана; лейкоцистоз; деменцію з тільцями Леві; лісенцефалію; синдром "замкненого усередині"; хворобу Лу Геріга (також іменовану хворобою моторних нейронів або бічним аміотрофічним склерозом); хворобу поперекового диска; хворобу Лайма - неврологічні наслідки; хворобу Мачадо-Джозефа; макроенцефалію; макроцефалію; синдром Мелькерсона-Розенталя; хворобу Мен'єра; менінгіт; хворобу Менкеса; метахроматичну лейкоцистоз; мікроцефалію; мігрень; синдром Міллера-Фішера; міні-інсульти; мітохондріальні міопатії; синдром Мебіуса; мономелічну аміотрофію; хворобу моторних нейронів; хворобу Моямая; форми мукополісахаридоза; мультиінфарктну деменцію; багатофокальну моторну невропатію; множинний склероз і інші демієлінізуючі захворювання; множинну системну атрофію з постуральною гіпотензією; м'язову дистрофію; міастенію гравіс; демієлінізуючий дифузійний склероз; міоклонічну енцефалопатію раннього дитячого віку; міоклонію; міопатію; уроджену міотонію; нарколепсію; нейрофіброматоз; злоякісний нейролептичний синдром; неврологічні прояви AIDS; неврологічні ускладнення вовчака; нейроміотонію; неврональний цероїдний ліпофусциноз; порушення міграції нейронів; хворобу Німана-Піка; синдром О'Салівана-МакЛеода; потиличну невралгію; приховану дизрафію спинного мозку; синдром Охтаха; олівопонтocereбелярну атрофію; опсоклонус-міоклонус; неврит зорового нерва; ортостатичну гіпотензію; синдром перенапруги; парестезію; хворобу Паркінсона; уроджену параміотонію; паранеопластичні захворювання; пароксизмальні

атаки; синдром Парі-Ромберга; хворобу Пеліцеуса-Мерцбахера; періодичні паралічі; периферичну нейропатію; хворобливу нейропатію й нейропатичний біль; стійкий вегетативний стан; первазивні розлади розвитку; світловий чхальний рефлекс; хворобу нагромадження фітанової кислоти; хворобу Піка; защемлення нерва; пухлини гіпофіза; поліміозит; поренцефалію; постполіомієлітний синдром; постгерпетичну невралгію (PHN); постінфекційний енцефаломієліт; постуральну гіпотензію; синдром Прадера-Віллі; первинний бічний склероз; пріонні хвороби; прогресуючу геміфациальну атрофію; прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію; прогресуючу склерозуючу поліодистрофію; прогресуючий над'ядерний параліч; доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію; синдром Рамсея-Ханта (I типу й II типу); енцефаліт Расмуссена; синдром рефлекторної симпатичної дистрофії; хвороба Рефсума; порушення в результаті повторюваних рухів; порушення в результаті тривалої напруги; синдром неспокійних ніг; мієлопатію, викликану ретровірусами; синдром Ретта; синдром Рейє; танець святого Вітта; хворобу Сандгофа; хворобу Шильдера; шизенцефалію; септо-оптичну дисплазію; синдром дитячого струсу; оперізуючий герпес; синдром Шая-Дрейджера; синдром Шегрена; апное під час сну; синдром Сотоса; спастичність; розщеплення хребетних дуг; ушкодження спинного мозку; пухлини спинного мозку; спинальну м'язову атрофію; синдром м'язової скутості; інсульт; синдром Стерджа-Вебера; підгострий склерозуючий паненцефаліт; субарахноїдальний крововилив; субкортикальну артеріосклеротичну енцефалопатію; хорею Сіденгама; непритомність; сирингомієлію; пізню дискінезію; хворобу Тея-Сакса; темпоральний артеріїт; приховану дизрафію спинного мозку; хворобу Томсена; компресійний синдром верхньої апертури грудної клітини; невралгію тройничного нерва; параліч Тодда; синдром Туретта; транзиторну ішемічну атаку; губчаті енцефалопатії, що передаються; поперечний мієліт; травматичне ушкодження головного мозку; тремор; тригемінальну невралгію; тропічний спастичний парепарез; туберозний склероз; судинну деменцію (мультиінфарктну деменцію); васкуліт, у тому числі темпоральний артеріїт; хворобу фон Гіпеля-Ліндау (VHL); синдром Валенберга; хворобу Вердніга-Хофмана; синдром Весту; хлистову травму; синдром Вільямса; хворобу Вільсона й синдром Цельвегера.

Термін "метаболічне порушення" відноситься до будь-якого порушення, яке викликає зміну нормального метаболізму вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот або їх комбінації. Метаболічне порушення асоціюється або з дефіцитом, або з надлишком у метаболічному шляху, що приводить до порушення балансу в метаболізмі нуклеїнових кислот, білків, ліпідів і/або вуглеводів. Фактори, які впливають на метаболізм, включають без обмеження ендокринну (гормональну) контролюючу систему (наприклад, інсуліновий шлях, ентоероендокринні гормони, у тому числі GLP-1, PYY або подібні), нервову контролюючу систему (наприклад, GLP-1 у головному мозку) або т.п. Приклади метаболічних порушень включають без обмеження діабет (наприклад, діабет I типу, діабет II типу, гестаційний діабет), гіперглікемію, гіперінсулінемію, інсулінову резистентність і ожиріння.

"Кіназа" є типом ферменту, який переносить фосфатні групи від високоенергетичних донорних молекул, таких як АТФ, на специфічні субстрати, що називається фосфорилуванням. Кінази є частиною більшого сімейства фосфотрансфераз. Одними з найбільших груп кіназ є протеїнкінази, які діють відносно активності певних білків і модифікують її. Кінази широко використовуються для передачі сигналів і контролю складних процесів у клітинах. Різні інші кінази діють на малі молекули, такі як ліпіди, вуглеводи, амінокислоти й нуклеотиди, або для передачі сигналів, або для примування їх для метаболічних шляхів. Найчастіше кінази називають за їхніми субстратами. У людей ідентифікували більше 500 різних протеїнкіназ. Ці ілюстративні протеїнкінази людини включають без обмеження AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, ALK7, AMPKa1, AMPKa2, ANKRD3, ANPa, ANPb, ARAF, ARAFps, ARG, AurA, AurAps1, AurAps2, AurB, AurBps1, AurC, AXL, BARK1, BARK2, BIKE, BLK, BMPR1A, BMPR1Aps1, BMPR1Aps2, BMPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAFps, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, BUBR1, CaMK1a, CaMK1b, CaMK1d, CaMK1g, CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g, CaMK4, CaMKK1, CaMKK2, caMLCK, CASK, CCK4, CCRK, CDC2, CDC7, CDK10, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4ps, CDK5, CDK5ps, CDK6, CDK7, CDK7ps, CDK8, CDK8ps, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL4, CDKL5, CGDps, CHED, CHK1, CHK2, CHK2ps1, CHK2ps2, CK1a, CK1a2, CK1aps1, CK1aps2, CK1aps3, CK1d, CK1e, CK1g1, CK1g2, CK1g2ps, CK1g3, CK2a1, CK2a1-rs, CK2a2, CLIK1, CLIK1L, CLK1, CLK2, CLK2ps, CLK3, CLK3ps, CLK4, COT, CRIK, CRK7, CSK, CTK, CYGD, CYGF, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK1, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EGFR, EphA1, EphA10, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, Erk1, Erk2, Erk3, Erk3ps1, Erk3ps2, Erk3ps3, Erk3ps4, Erk4, Erk5, Erk7, FAK, FER, Ferps, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT1ps, FLT3,

FLT4, FMS, FRK, Fused, FYN, GAK, GCK, GCN2, GCN22, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GPRK6ps, GPRK7, GSK3A, GSK3B, Haspin, HCK, HER2/Er^bB2, HER3/Er^bB3, HER4/Er^bB4, HH498, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1, HRI, HRIps, HSER, HUNK, ICK, IGF1R, Ikka, Ikbb, Ikke, ILK, INSR, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, IRE1, IRE2, IRR, ITK, JAK1, JAK12, JAK2, JAK22, JAK3, JAK32, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIS, KIT, Ksgcps, KSR1, KSR2, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1, LIMK2, LIMK2ps, LKB1, LMR1, LMR2, LMR3, LOK, LRRK1, LRRK2, LTK, LYN, LZK, MAK, MAP2K1, MAP2K1ps, MAP2K2, MAP2K2ps, MAP2K3, MAP2K4, MAP2K5, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K6, MAP3K7, MAP3K8, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MAPKAPKps1, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MARKps01, MARKps02, MARKps03, MARKps04, MARKps05, MARKps07, MARKps08, MARKps09, MARKps10, MARKps11, MARKps12, MARKps13, MARKps15, MARKps16, MARKps17, MARKps18, MARKps19, MARKps20, MARKps21, MARKps22, MARKps23, MARKps24, MARKps25, MARKps26, MARKps27, MARKps28, MARKps29, MARKps30, MAST1, MAST2, MAST3, MAST4, MASTL, MELK, MER, MET, MISR2, MLK1, MLK2, MLK3, MLK4, MLKL, MNK1, MNK1ps, MNK2, MOK, MOS, MPSK1, MPSK1ps, MRCKa, MRCKb, MRCKps, MSK1, MSK12, MSK2, MSK22, MSSK1, MST1, MST2, MST3, MST3ps, MST4, MUSK, MYO3A, MYO3B, MYT1, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2, NEK2ps1, NEK2ps2, NEK2ps3, NEK3, NEK4, NEK4ps, NEK5, NEK6, NEK7, NEK8, NEK9, NIK, NIM1, NLK, NRBP1, NRBP2, Nuak1, Nuak2, Obscn, Obscn2, OSR1, p38a, p38b, p38d, p38g, p70S6K, p70S6Kb, p70S6Kps1, p70S6Kps2, PAK1, PAK2, PAK2ps, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, Pdgfra, Pdgfrb, PDK1, PEK, PFTAIRE1, PFTAIRE2, PHKg1, PHKg1ps1, PHKg1ps2, PHKg1ps3, PHKg2, PIK3R4, PIM1, PIM2, PIM3, PINK1, PITSLRE, PKACa, PKACb, PKACg, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCh, PKCi, PKCips, PKCt, PKCz, PKD1, PKD2, PKD3, PKG1, PKG2, PKN1, PKN2, PKN3, PKR, PLK1, PLK1ps1, PLK1ps2, PLK2, PLK3, PLK4, PRKX, PRKXps, PRKY, PRP4, PRP4ps, PRPK, PSKH1, PSKH1ps, PSKH2, PYK2, QIK, QSK, RAF1, RAF1ps, RET, RHOK, RIPK1, RIPK2, RIPK3, RNaseL, ROCK1, ROCK2, RON, ROR1, ROR2, ROS, RSK1, RSK12, RSK2, RSK22, RSK3, RSK32, RSK4, RSK42, RSKL1, RSKL2, RYK, RYKps, SAKps, SBK, SCYL1, SCYL2, SCYL2ps, SCYL3, SGK, Sgk050ps, Sgk069, Sgk071, Sgk085, Sgk110, Sgk196, SGK2, Sgk223, Sgk269, Sgk288, SGK3, Sgk307, Sgk384ps, Sgk396, Sgk424, Sgk493, Sgk494, Sgk495, Sgk496, SIK, skMLCK, SLK, Slob, smMLCK, SNRK, SPEG, SPEG2, SRC, SRM, SRPK1, SRPK2, SRPK2ps, SSTK, STK33, STK33ps, STLK3, STLK5, STLK6, STLK6ps1, STLK6-rs, SuRTK106, SYK, TAK1, TAO1, TAO2, TAO3, TBCK, TBK1, TEC, TESK1, TESK2, TGFbR1, TGFbR2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK1ps, TLK2, TLK2ps1, TLK2ps2, TNK1, Trad, Trb1, Trb2, Trb3, Trio, TRKA, TRKB, TRKC, TSSK1, TSSK2, TSSK3, TSSK4, TSSKps1, TSSKps2, TTBK1, TTBK2, TTK, TTN, TXK, TYK2, TYK22, TYRO3, TYRO3ps, ULK1, ULK2, ULK3, ULK4, VACAMKL, VRK1, VRK2, VRK3, VRK3ps, Wee1, Wee1B, Wee1Bps, Wee1ps1, Wee1ps2, Wnk1, Wnk2, Wnk3, Wnk4, YANK1, YANK2, YANK3, YES, YESps, YSK1, ZAK, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, ZC3/MINK, ZC4/NRK.

Короткий опис графічних матеріалів

Прикладені графічні матеріали, які становлять частину даного опису, ілюструють деякі варіанти здійснення даного винаходу й разом з описом призначені для пояснення принципів даного винаходу.

Фігури 1A і 1B. Профілі середньої концентрації в цільній крові залежно від часу для сполук 501 (Фігура 1A) і 502 (Фігура 1B) після введення самцям мишей CD1 внутрішньовенної дози 5 мг/кг або пероральної дози 10 мг/кг (N=3).

Фігури 2A і 2B. Профілі середньої концентрації в цільній крові залежно від часу для сполук 601, 602, 603, 604 і 605 після введення самцям мишей CD1 внутрішньовенної дози 1 мг/кг (Фігура 2A) або пероральної дози 5 мг/кг (Фігура 2B).

Докладний опис деяких варіантів здійснення

У даному винаході передбачені сполуки формули (I), які зв'язують бромодомени й/або бромодоменвмісні білки. Сполуки, описані в даному документі, можуть бути здатними зв'язуватися з кишенею бромодомена (наприклад, бромодомена бромодоменвмісного білка). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, можуть зв'язуватися з кишенею бромодомена й порушувати взаємодію між еднальною кишенею бромодомена й ацетильованим лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, зв'язуються з кишенею бромодомена. Сполука, описана в даному документі, також може модулювати (наприклад, інгібувати) активність бромодомена й/або бромодоменвмісного білка. Також у даному винаході передбачені фармацевтичні композиції, способи, шляхи застосування й набори, придатні в модулюванні (наприклад, інгібуванні) активності бромодоменвмісного білка (наприклад, фактора транскрипції). Сполуки, фармацевтичні композиції, способи, шляхи застосування й набори

можуть бути придатні в лікуванні й/або попередженні захворювань, асоційованих із бромодоменом, захворювань, асоційованих із бромодоменовмісним білком, захворювань, асоційованих з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодомена, і захворювань, асоційованих з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодоменовмісного білка.

Ілюстративні захворювання, які можна попереджати й/або лікувати за допомогою сполук, описаних у даному документі, включають проліферативні захворювання (наприклад, форми раку, доброякісні новоутворення, патологічний ангиогенез, запальні захворювання й аутоімунні захворювання), аутоімунні захворювання, серцево-судинні захворювання, вірусні інфекції, фіброзні захворювання, неврологічні захворювання, метаболічні захворювання, ендокринні захворювання й променеви хворобу. Сполуки, фармацевтичні композиції, способи, шляхи застосування й набори також можуть бути придатні для чоловічої контрацепції й для попередження й/або лікування вірусної інфекції (наприклад, шляхом інгібування реплікації вірусу, шляхом знищення вірусу).

Було виявлено, що сполуки, описані в даному документі (наприклад, сполуки формули (I)), зв'язують бромодоменовмісні білки. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, зв'язуються із бромодоменовмісним білком. Без заглиблення в яку-небудь конкретну теорію, припускають, що сполуки, описані в даному документі, зв'язуються з кишенею бромодомена бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, зв'язуються з єднальною кишенею бромодомена шляхом імітації контакту між ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) і єднальною кишенею. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, зв'язуються з єднальною кишенею бромодомена. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, ковалентно зв'язуються із бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, нековалентно зв'язуються із бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, зворотно зв'язуються із бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, незворотно зв'язуються із бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, інгібують активність (наприклад, аберантну активність, підвищену активність) бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, інгібують активність (наприклад, аберантну активність, підвищену активність) бромодомена. У певних варіантах здійснення активність бромодомена полягає в здатності бромодомена зв'язуватися з ацетильованим лізиновим залишком (наприклад, ацетильованим лізиновим залишком на N-кінцевих хвостах гістонів), які можуть бути частиною іншого білка або пептиду. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, специфічно зв'язуються із бромодоменовмісним білком (наприклад, зв'язуються із бромодоменовмісним білком з більш високою афінністю зв'язування, ніж з іншим бромодоменовмісним білком і/або з білком, який не є бромодоменовмісним білком). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, специфічно зв'язуються із бромодоменом бромодоменовмісного білка (наприклад, зв'язуються із бромодоменом бромодоменовмісного білка з більш високою афінністю зв'язування, ніж з відмінним від бромодомена доменом бромодоменовмісного білка). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, неспецифічно зв'язуються із бромодоменовмісним білком (наприклад, зв'язуються із бромодоменом бромодоменовмісного білка). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, знижують транскрипційну елонгацію. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, порушують субклітинну локалізацію бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, знижують зв'язування хроматину. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, інгібують утворення хроматину шляхом зниження зв'язування білка (наприклад, гістона) із ДНК. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, інгібують зв'язування пептиду Кас гістона H4 із бромодоменом бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, утворюють один або декілька водневих зв'язків з еволюційно консервативним аспарагіном у бромодомені бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення аспарагін є Asn140 в BRD4(1) і Asn429 в BRD2(2). У певних варіантах здійснення бромодоменовмісний білок є BRD4 або BRD2; і аспарагін є Asn140 в BRD4(1) і Asn429 в BRD2(2). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, конкурентно зв'язуються із хроматином у клітинному оточенні. Таким чином, передбачається, що сполуки, описані в даному документі, можуть бути придатні в лікуванні захворювання, асоційованого з активністю бромодоменовмісного білка (наприклад, проліферативного захворювання).

Сполуки, описані в даному документі, можуть зв'язуватися із бромодоменовмісними білками й можуть інгібувати активність бромодоменовмісних білків. У певних варіантах здійснення

бромодоменвмісним білком є білок, який містить бромодомен і екстратермінальний домен (BET). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD2. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD2(1). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD2(2). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD3. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD3(1). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD3(2). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD4. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD4(1). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRD4(2). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRDT. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRDT(1). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є BRDT(2). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісним білком є білок, який представляє собою TBP (TATA-бокс єднальний білок)-асоційований фактор (TAF). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є TAF1. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є TAF1L. У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є CREB-єднальним білком (CBP). У певних варіантах здійснення бромодоменвмісний білок є E1A-єднальним білком р300 (EP300).

Афінність зв'язування сполуки, описаної в даному документі, із бромодоменвмісним білком може бути обмірювана за допомогою значення константи дисоціації (K_d) адукта сполуки, описаної в даному документі, і бромодоменвмісного білка із застосуванням способів, відомих з рівня техніки (наприклад, ізотермічної титраційної калориметрії (ITC)). У певних варіантах здійснення адукт містить сполуку, описану в даному документі, і бромодоменвмісний білок, які зв'язані (наприклад, ковалентно або нековалентно) один з одним. У певних варіантах здійснення значення K_d адукта становить не більше ніж приблизно 100 мкМ, не більше ніж приблизно 30 мкМ, не більше ніж приблизно 10 мкМ, не більше ніж приблизно 3 мкМ, не більше ніж приблизно 1 мкМ, не більше ніж приблизно 300 нМ, не більше ніж приблизно 100 нМ, не більше ніж приблизно 30 нМ, не більше ніж приблизно 10 нМ, не більше ніж приблизно 3 нМ або не більш чим приблизно 1 нМ. У певних варіантах здійснення значення K_d адукта становить щонайменше приблизно 1 нМ, щонайменше приблизно 10 нМ, щонайменше приблизно 100 нМ, щонайменше приблизно 1 мкМ, щонайменше приблизно 10 мкМ або щонайменше приблизно 100 мкМ. Комбінації вищевказаних діапазонів (наприклад, не більше ніж приблизно 10 мкМ і щонайменше приблизно 1 нМ) також перебувають у межах обсягу даного винаходу. Також можливі інші діапазони. У певних варіантах здійснення значення K_d адукта становить не більше ніж приблизно 10 мкМ. У певних варіантах здійснення значення K_d адукта становить не більше ніж приблизно 300 нМ. У певних варіантах здійснення значення K_d адукта становить не більше ніж приблизно 100 нМ.

У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісних білків, описаних у даному документі, інгібується сполуками, описаними в даному документі. Інгібування активності бромодоменвмісного білка сполукою, описаною у даному документі, може бути обмірюване за допомогою значення напівмаксимальної інгібіторної концентрації (IC_{50}) сполуки, описаної в даному документі, у випадку коли сполука, описана в даному документі, або фармацевтичну композицію на його основі приводять у контакт із бромодоменвмісним білком. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} одержують за допомогою аналізу конкурентного зв'язування. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} одержують за допомогою способу, описаного в даному документі. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, становить не більше ніж приблизно 1 мМ, не більше ніж приблизно 300 мкМ, не більше ніж приблизно 100 мкМ, не більше ніж приблизно 30 мкМ, не більше ніж приблизно 10 мкМ, не більше ніж приблизно 3 мкМ, не більше ніж приблизно 1 мкМ, не більше ніж приблизно 300 нМ, не більше ніж приблизно 100 нМ, не більш чим приблизно 30 нМ, не більше ніж приблизно 10 нМ, не більше ніж приблизно 3 нМ або не більше ніж приблизно 1 нМ. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, становить щонайменше приблизно 1 нМ, щонайменше приблизно 3 нМ, щонайменше приблизно 10 нМ, щонайменше приблизно 30 нМ, щонайменше приблизно 100 нМ, щонайменше приблизно 300 нМ, щонайменше приблизно 1 мкМ, щонайменше приблизно 3 мкМ, щонайменше приблизно 10 мкМ, щонайменше приблизно 30 мкМ, щонайменше приблизно 100 мкМ, щонайменше приблизно 300 мкМ або щонайменше 1 мМ. Комбінації вищевказаних діапазонів (наприклад, не більше ніж приблизно 300 мкМ і щонайменше приблизно 1 мкМ) також перебувають у межах обсягу даного винаходу. Також можливі інші діапазони. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, становить не більше ніж приблизно 300 мкМ. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, становить не

більше ніж приблизно 30 мкМ. У певних варіантах здійснення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, становить не більше ніж приблизно 10 мкМ.

Сполуки, описані в даному документі, можуть селективно інгібувати активність бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від іншого бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від білка, який не є бромодоменвмісним білком. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від кінази (наприклад, кінази, описаної в даному документі). У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від MPS1 (TTK), ERK5 (BMK1, MAPK7), polo-кінази (наприклад, polo-кінази 1, polo-кінази 2, polo-кінази 3, polo-кінази 4), Ack1, Ack2, Abi, DCAMKL1, ABL1, мутанта Abi, DCAMKL2, ARK5, BRK, MKNK2, FGFR4, TNK1, PLK1, ULK2, PLK4, PRKD1, PRKD2, PRKD3, ROS 1, RPS6KA6, TAOK1, TAOK3, TNK2, Bcr-Abl, GAK, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axi, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC, Raf, ROCK-H, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB і/або TrkC. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від MAP-кінази. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від кінази мітотичного веретена. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують активність бромодоменвмісного білка на відміну від polo-кінази. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують білок BET. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують BRD2. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують BRD3. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують BRD4. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують BRDT. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, селективно інгібують білок TAF (наприклад, TAF1 або TAF1L), CBP і/або EP300. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, є неселективним інгібітором двох або більше бромодоменвмісних білків. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, є неселективним інгібітором бромодоменвмісного білка й білка, який не є бромодоменвмісним білком.

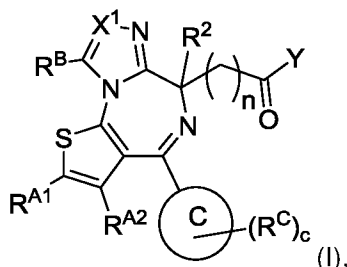
Селективність сполуки, описаної в даному документі, у відношенні інгібування активності бромодоменвмісного білка в порівнянні із другим білком (наприклад, кіназою), який відрізняється від бромодоменвмісного білка, може бути обмірювана за допомогою відношення значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, у відношенні інгібування активності другого білка до значення IC_{50} сполуки, описаної в даному документі, у відношенні інгібування активності бромодоменвмісного білка. Селективність сполуки, описаної в даному документі, у відношенні бромодоменвмісного білка в порівнянні із другим білком також може бути обмірювана за допомогою відношення значення K_d адукта сполуки, описаної в даному документі, і другого білка до значення K_d адукта сполуки, описаної в даному документі, і бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 1-кратною, щонайменше приблизно 3-кратною, щонайменше приблизно 5-кратною, щонайменше приблизно 10-кратною, щонайменше приблизно 30-кратною, щонайменше приблизно 100-кратною, щонайменше приблизно 300-кратною, щонайменше приблизно 1000-кратною, щонайменше приблизно 3000-кратною, щонайменше приблизно 10000-кратною, щонайменше приблизно 30000 або щонайменше приблизно 100000. У певних варіантах здійснення селективність є не більше ніж приблизно 100000-кратною, не більше ніж приблизно 10000-кратною, не більше ніж приблизно 1000-кратною, не більше ніж приблизно 100-кратною, не більше ніж приблизно 10-кратною або не більше ніж приблизно 1-кратною. Комбінації вищевказаних діапазонів (наприклад, щонайменше приблизно 2-кратна й не більше ніж приблизно 10000-кратна) також перебувають у межах обсягу даного винаходу. Також можливі інші діапазони. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 3-кратною. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 10-кратною. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 50-кратною. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 100-кратною. У певних варіантах здійснення селективність є щонайменше приблизно 1000-кратною.

З рівня техніки відомо, що бромодоменвмісний білок утягується в широкий спектр захворювань. Наприклад, BRD3 і BRD4 пов'язані із серединною NUT/BRD3-карциномою й серединною NUT/BRD4-карциномою відповідно. BRDT пов'язаний з утворенням сперматозоїдів,

а СВР пов'язаний з лейкозом змішаного походження (MLL). Таким чином, передбачається, що сполуки, описані в даному документі, придатні в лікуванні й/або попередженні захворювань, асоційованих із бромодоменимисними білками, або в якості чоловічого контрацептиву.

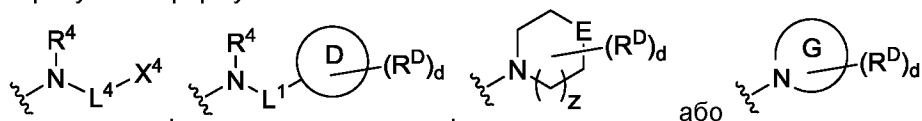
Сполуки формули (I)

5 В одному аспекті даного винаходу передбачені сполуки формули (I):



або їх фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки, де

Y характеризується формулою:



де

R⁴ є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений ацил або група, яка захищає азот;

L¹ є необов'язково заміщений алкілен;

L⁴ є незаміщений розгалужений алкілен або заміщений алкілен;

X⁴ є галоген, -OR^f, -SR^f або -N(R^f)₂;

кільце D є карбоциклічне або гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце містить один гетероатом, і гетероатом є N;

кільце G є біциклічне гетероциклічне або біциклічне гетероарильне кільце, де кільця містять рівно два загальні атоми;

E є -O-, -S-, -N(R^E)- або -CH(R^E)-, де R^E є необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

у кожному випадку R^D незалежно є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, -OR^f, -SR^f, -N(R^f)₂, -NO₂ або -CN, або два R^D, приєднані до сусідніх атомів, з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного карбоциклільного, необов'язково заміщеного гетероциклільного, необов'язково заміщеного арильного, необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;

z дорівнює 0, 1 або 2; і

d дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R^{A1} є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, -OR^f, -SR^f, -N(R^f)₂, -NO₂ або -CN;

R^{A2} є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, -OR^f, -SR^f, -N(R^f)₂, -NO₂ або -CN;

X¹ є N або CR⁵, де R⁵ є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, -OR^f, -SR^f, -N(R^f)₂, -NO₂ або -CN;

R^B є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, -OR^f, -SR^f, -N(R^f)₂, -NO₂ або -CN;

кільце С є арил або гетероарил;

у кожному випадку R^C незалежно є галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкиніл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, необов'язково заміщений сульфоніл,

$-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;

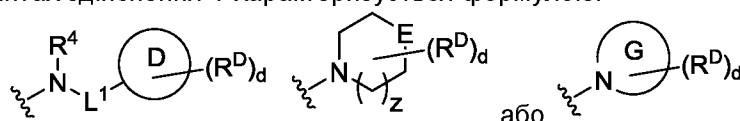
с дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R^2 є водень, галоген або необов'язково заміщений алкіл; і

у кожному випадку R^f незалежно є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкиніл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, необов'язково заміщений сульфоніл, група, яка захищає кисень, або група, яка захищає азот, або два R^f з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця.

У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

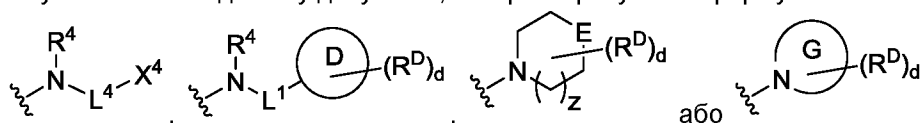


У певних варіантах здійснення сполуки формули (I) не включають сполуки, розкриті в будь-якому з патенту США № 5712274, патенту США № 8044042, патенту США № 8476260, патенту США № 8981083, заявки WIPO № PCT/US2014/023386, поданої 11 березня 2014 р., заявки WIPO № PCT/US2011/036647, поданої 16 травня 2011 р., заявки WIPO № PCT/US2011/036667, поданої 16 травня 2011 р., заявки WIPO № PCT/US2011/036672, поданої 16 травня 2011 р., заявки WIPO № PCT/US2011/036701, поданої 16 травня 2011 р., заявки WIPO № PCT/JP2008/073864, поданої 26 грудня 2008 р., заявки WIPO № PCT/JP1992/001198, поданої 18 вересня 1992 р., заявки WIPO № PCT/JP1993/001329, поданої 16 вересня 1993 г, і заявки WIPO № PCT/JP2006/310709, поданої 30 травня 2006 р.

Як у цілому визначено в даному документі, п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення п дорівнює 0. У певних варіантах здійснення п дорівнює 1. У певних варіантах здійснення п дорівнює 2. У певних варіантах здійснення п дорівнює 3. У певних варіантах здійснення п дорівнює 4. У певних варіантах здійснення п дорівнює 0, 1, 2 або 3. У певних варіантах здійснення п дорівнює 0, 1 або 2. У певних варіантах здійснення п дорівнює 0 або 1. У певних варіантах здійснення п дорівнює 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення п дорівнює 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення п дорівнює 3 або 4. У певних варіантах здійснення п дорівнює 0, 2, 3 або 4.

Група Y

Як у цілому визначено в даному документі, Y характеризується формулою:

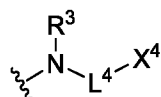


Як у цілому визначено в даному документі, R^4 є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений ацил або група, яка захищає азот. У певних варіантах здійснення R^4 є водень.

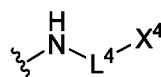
У певних варіантах здійснення R^4 є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^4 є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^4 є метил. У певних варіантах здійснення R^4 є етил, пропіл або бутил. У певних варіантах здійснення R^4 є галогеналкіл, наприклад, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CHCl_2$. У певних варіантах здійснення R^4 є пергалогеналкіл, наприклад, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$. У певних варіантах здійснення R^4 є гідроксиалкіл, наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^f$, $-CH_2CH_2OR^f$. У певних варіантах здійснення R^4 є аміноалкіл, наприклад, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^f)_2$, $-CH_2CH_2N(R^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^4 є необов'язково заміщений ацил, наприклад, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$, і щонайменше один R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^4 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил. У певних варіантах здійснення R^4 є захисна група азоту. У деяких варіантах здійснення R^4 є Bn , Woc , Cbz , Fmoc , трифторацетил, трифенілметил, ацетил або Ts .

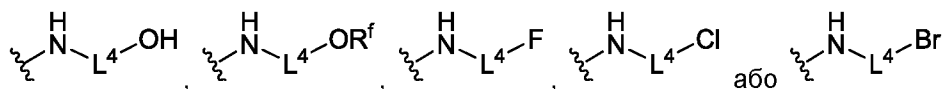
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



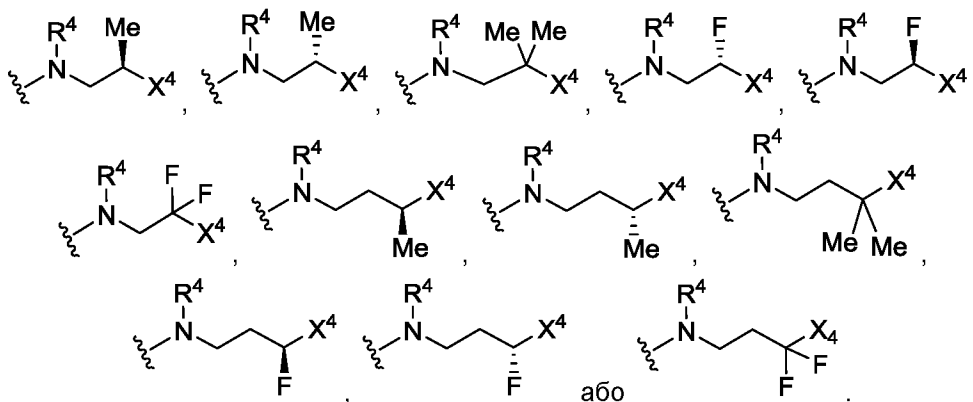
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



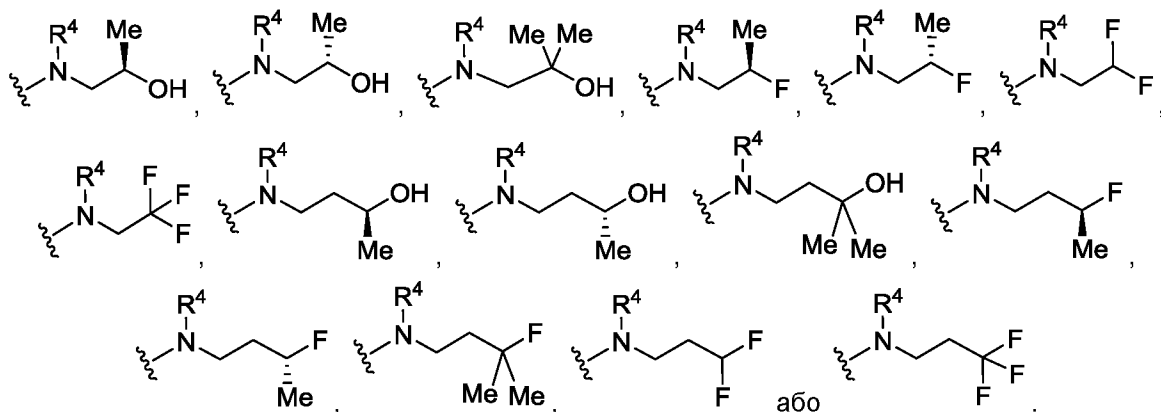
20 У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



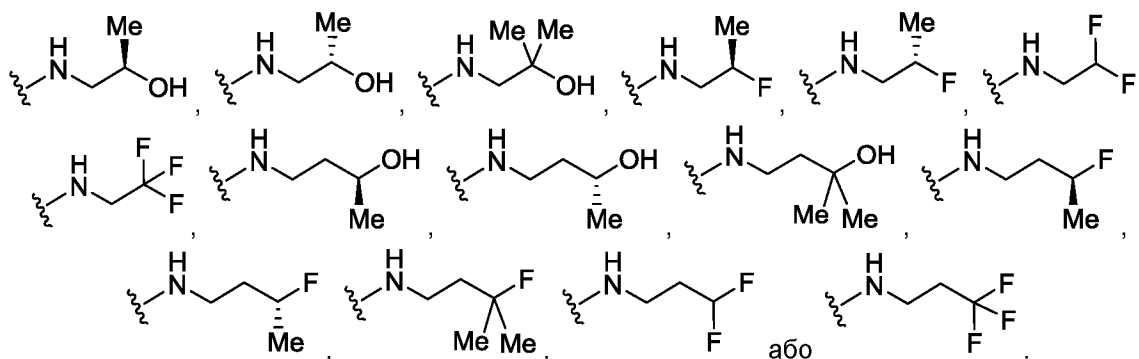
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



30 У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



Як у цілому визначено в даному документі, L^4 є незаміщений розгалужений алкілен або
 5 заміщений алкілен. У певних варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-12} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-8} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{2-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{3-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{4-6} алкілен. У деяких
 10 варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{5-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-5} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{2-5} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{3-5} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{4-5} алкілен. У деяких
 15 варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-4} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{2-4} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{3-4} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-3} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{2-3} алкілен. У деяких
 20 варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_{1-2} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_1 алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_2 алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_3 алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_4 алкілен. У деяких
 25 варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_5 алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є незаміщений розгалужений C_6 алкілен.

У певних варіантах здійснення L^4 є заміщений алкілен. Заміщений алкілен включає як
 розгалужені, так і нерозгалужені заміщені алкілени. У деяких варіантах здійснення L^4 є
 заміщений C_{1-12} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є заміщений C_{1-8} алкілен. У деяких
 варіантах здійснення L^4 є заміщений C_{1-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є заміщений
 30 C_{2-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^4 є заміщений C_{3-6} алкілен. У деяких варіантах
 здійснення L^4 є заміщений алкілен, де замісники обрані із групи, яка складається з алкілу,
 галогену, $-OH$, $-OR^f$, $-NH_2$, $-NHR^f$ і $-N(R^f)_2$. У деяких варіантах здійснення L^4 є заміщений
 алкілен, де замісники обрані із групи, яка складається з галогену, $-OH$ або $-OR^f$. У деяких
 варіантах здійснення L^4 є заміщений алкілен, де замісник або замісники є галоген (наприклад,
 $-F$, $-Cl$, $-Br$).

Як у цілому визначено в даному документі, X^4 є галоген, $-OR^f$, $-SR^f$ або $-N(R^f)_2$. У певних
 варіантах здійснення X^4 є галоген або $-OH$. У деяких варіантах здійснення X^4 є $-F$ або $-OH$. У
 певних варіантах здійснення X^4 є галоген. У деяких варіантах здійснення X^4 є $-F$. У деяких
 варіантах здійснення X^4 є $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

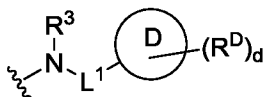
У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, наприклад, $-OH$. У певних варіантах здійснення X^4
 40 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є
 незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений
 алкеніл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл,
 необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково
 заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є незаміщений
 45 карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил, незаміщений гетероарил. У певних
 варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, X^4 є
 $-OC(=O)R^f$, $-OC(=O)OR^f$ або $-OC(=O)N(R^f)_2$. У певних варіантах здійснення X^4 є $-OR^f$, і R^f є
 група, яка захищає кисень.

У певних варіантах здійснення X^4 є $-SR^f$, наприклад, $-SH$. У певних варіантах здійснення X^4
 50 є $-SR^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-SR^f$, і R^f є
 незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-SR^f$, і R^f є необов'язково заміщений
 карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил,

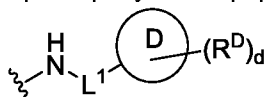
необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення X^4 є $-SR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил, незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення X^4 є $-SR^f$, і R^f є група, яка захищає сірку.

У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, наприклад, $-NH_2$, $-NHR^f$. У певних варіантах здійснення X^4 є $-NH(R^f)$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-NH(R^f)$, і R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення X^4 є $-NHR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення X^4 є $-NHR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил або незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення X^4 є $-NHR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, X^4 є $-NHC(=O)R^f$, $-NHC(=O)OR^f$ або $-NHC(=O)N^hR^f$. У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є група, яка захищає азот. У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця. У певних варіантах здійснення X^4 є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднані з утворенням незаміщеного гетероциклічного або незаміщеного гетероарильного кільця.

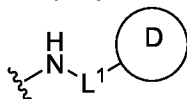
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



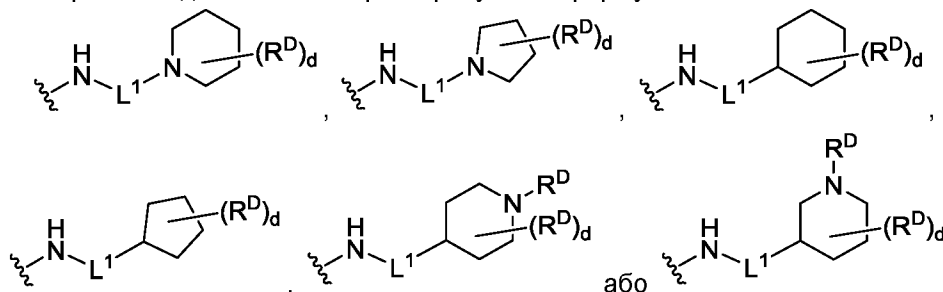
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



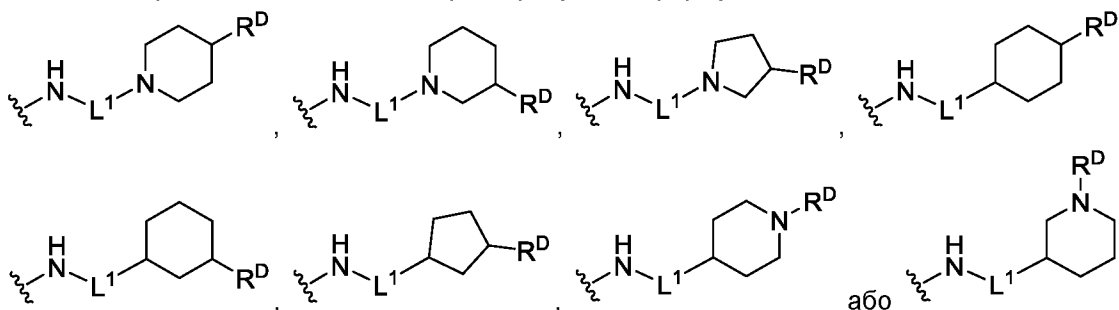
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



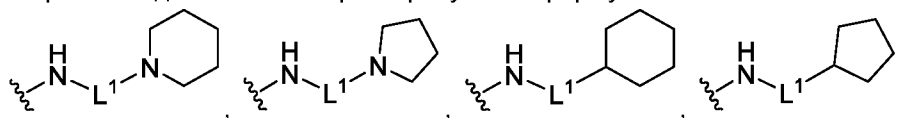
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

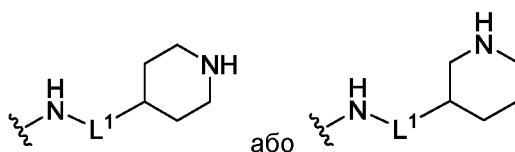


У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

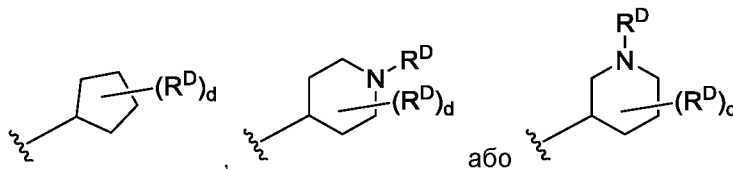
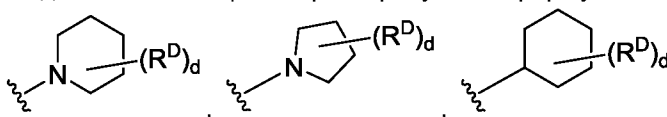


У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

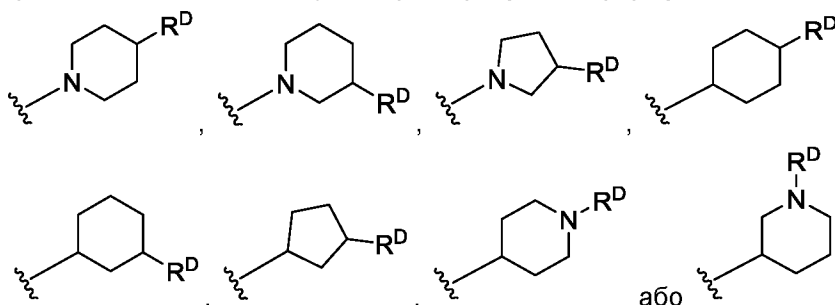




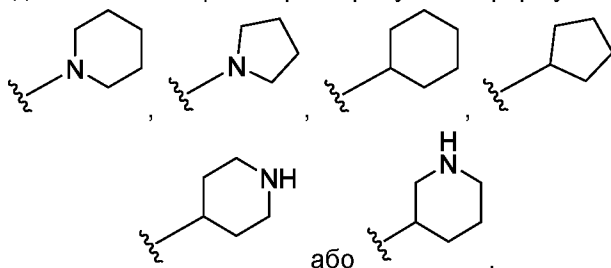
У певних варіантах здійснення кільце D характеризується формулою:



5 У певних варіантах здійснення кільце D характеризується формулою:

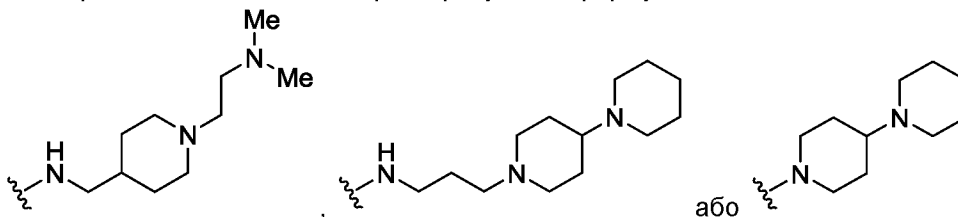


У певних варіантах здійснення кільце D характеризується формулою:



10

У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



Як у цілому визначено в даному документі, L^1 є необов'язково заміщений алкілен. У певних варіантах здійснення L^1 є необов'язково заміщений C_{1-12} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є необов'язково заміщений C_{1-8} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є необов'язково заміщений C_{1-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є необов'язково заміщений C_{2-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є необов'язково заміщений C_{3-6} алкілен. У певних варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{1-12} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{1-8} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{1-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{2-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{3-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{1-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{2-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є незаміщений C_{3-6} алкілен. У деяких варіантах здійснення L^1 є заміщений алкілен, де замісники обрані із групи, яка складається з алкілу, галогену, $-OH$, $-OR^f$, $-NH_2$, $-NHR^f$ і $-N(R^f)_2$. У певних варіантах здійснення L^1 є $-(CH_2)_q$, де q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Як у цілому визначено в даному документі, кільцем D є карбоциклічне або гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце містить один гетероатом, і гетероатом є N. Кільце D може бути

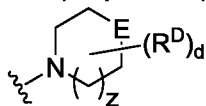
заміщено 0, 1, 2, 3 або 4 RD. У деяких варіантах здійснення два RD приєднані до того самого атома.

Як у цілому визначено в даному документі, d дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення d дорівнює 0. У певних варіантах здійснення d дорівнює 1. У певних варіантах здійснення d дорівнює 2. У певних варіантах здійснення d дорівнює 3. У певних варіантах здійснення d дорівнює 4. У певних варіантах здійснення d дорівнює 0, 1, 2 або 3. У певних варіантах здійснення d дорівнює 0, 1 або 2. У певних варіантах здійснення d дорівнює 0 або 1. У певних варіантах здійснення d дорівнює 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення d дорівнює 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення d дорівнює 3 або 4.

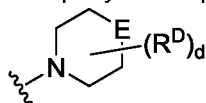
У певних варіантах здійснення кільцем D є карбоциклі, наприклад, необов'язково заміщений C₃₋₆карбоциклі, необов'язково заміщений C₃₋₄карбоциклі, необов'язково заміщений C₄₋₅карбоциклі або необов'язково заміщений C₅₋₆карбоциклі. У певних варіантах здійснення кільцем D є незаміщений карбоциклі, наприклад, незаміщений C₃₋₆карбоциклі. У деяких варіантах здійснення кільцем D є циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

У певних варіантах здійснення кільцем D є гетероциклі з одним гетероатомом, і гетероатомом є азот. Кільцем D є необов'язково заміщений гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений 3-6-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 3-4-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 4-5-членний гетероциклі або необов'язково заміщений 5-6-членний гетероциклі. У певних варіантах здійснення кільцем D є незаміщений гетероциклі, наприклад, незаміщений 6-членний гетероциклі, незаміщений 3-4-членний гетероциклі, незаміщений 4-5-членний гетероциклі або незаміщений 5-6-членний гетероциклі. У деяких варіантах здійснення кільцем D є піперидині, дигідропіридині, піролідині, азетидині, азепані, азокані або азіридині. У деяких варіантах здійснення кільцем D є піперидині або піролідині.

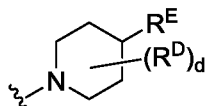
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



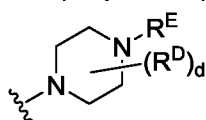
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



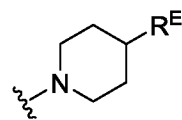
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

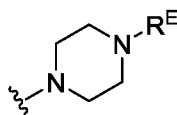


У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

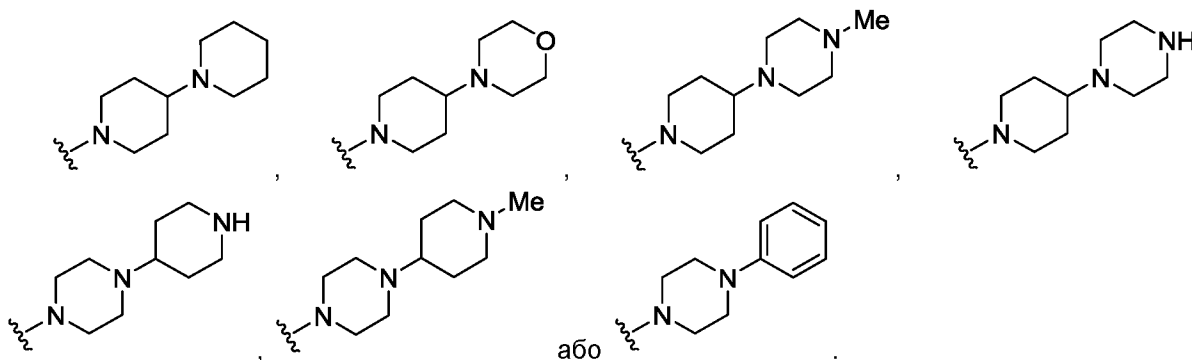


або.

У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



Як у цілому визначено в даному документі, z дорівнює 0, 1 або 2. Якщо z дорівнює 0, то кільце, яке містить E , є 5-членним кільцем. Якщо z дорівнює 1, то кільце, що містить E , є 6-членним кільцем. Якщо z дорівнює 2, то кільце, яке містить z , є 7-членним кільцем. Кільце, яке містить E , може бути заміщене 0, 1, 2, 3 або 4 RD. У деяких варіантах здійснення два RD приєднані до того самого атома.

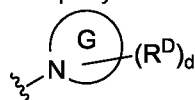
Як у цілому визначено в даному документі, E є $-O-$, $-S-$, $-N(R^E)-$ або $-CH(R^E)-$. У певних варіантах здійснення E є $-N(R^E)-$ або $-CH(R^E)-$. У деяких варіантах здійснення E є $-O-$. У деяких варіантах здійснення E є $-S-$. У деяких варіантах здійснення E є $-N(R^E)-$. У деяких варіантах здійснення E є $-CH(R^E)-$.

Як у цілому визначено в даному документі, R^E є необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

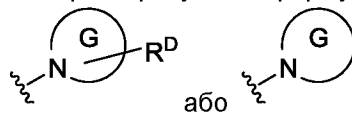
У певних варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений карбоциклі, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-6} карбоциклі, необов'язково заміщений C_{3-4} карбоциклі, необов'язково заміщений C_{4-5} карбоциклі або необов'язково заміщений C_{5-6} карбоциклі. У певних варіантах здійснення R^E є незаміщений карбоциклі, наприклад, незаміщений C_{3-6} карбоциклі. У деяких варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У певних варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений 3-6-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 3-4-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 4-5-членний гетероциклі або необов'язково заміщений 5-6-членний гетероциклі. У певних варіантах здійснення R^E є незаміщений гетероциклі, наприклад, незаміщений 3-6-членний гетероциклі, незаміщений 3-4-членний гетероциклі, незаміщений 4-5-членний гетероциклі або незаміщений 5-6-членний гетероциклі. У деяких варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений піперидиніл, дигідропіридиніл, піролідиніл, азетидиніл, азебаніл, азоканіл або азіридиніл. У деяких варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений піперидиніл, піролідиніл або морфолініл.

У певних варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^E є незаміщений арил, наприклад, незаміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^E є необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил або необов'язково заміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення R^E є незаміщений гетероарил, наприклад, незаміщений 5-6-членний гетероарил або незаміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^E є імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл і ізотiazоліл. У деяких варіантах здійснення R^E є триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл або тетразоліл. У певних варіантах здійснення R^E є 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^E є піридиніл. У деяких варіантах здійснення R^E є піридазиніл, піримідиніл і піразиніл.

У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:

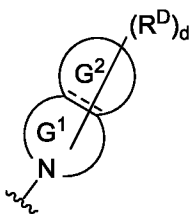


Як у цілому визначено, кільцем G є біциклічне гетероциклічне або біциклічне гетероарильне кільце, де кільця містять рівно два загальні атоми. Кільце G є конденсованим біциклічним (наприклад, хінолін, декагідрохінолін), що містять два загальні атоми, на відміну від мостикового біциклічного (наприклад, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан), що містить більше 2 загальних атомів, або

спіробіциклічного (наприклад, 3-азаспіро[5.5]ундекан), що містить один загальний атом.

У певних варіантах здійснення кільцем G є біциклічне гетероциклічне кільце, де кільця містять рівно два загальні атоми. У певних варіантах здійснення кільцем G є біциклічне гетероарильне кільце, де кільця містять рівно два загальні атоми. У деяких варіантах здійснення кільцем G є 9-10-членний біциклічний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце G містить два конденсовані 6-членних кільця. У деяких варіантах здійснення кільце G містить два конденсовані 5-членних кільця. У деяких варіантах здійснення кільце G містить 6-членне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем. У деяких варіантах здійснення кільцем G є індолініл, ізоіндолініл, тетрагідроіндоліліл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідроізохінолініл, декагідронафтирідиніліл, декагідро-1,8-нафтирідиніліл, октагідропіроло[3,2-b]пірол, індолініл, фталіміділ, 1H-бензо[e][1,4]діазепініл, 1,4,5,7-тетрагідропірано[3,4-b]піроліліл, 5,6-дигідро-4H-фуоро[3,2-b]піроліліл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]пірідиніліл, 2,3-дигідрофуоро[2,3-b]пірідиніліл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[2,3-b]пірідиніліл, 4,5,6,7-тетрагідрофуоро[3,2-c]пірідиніліл, 4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-b]пірідиніліл або 1,2,3,4-тетрагідро-1,6-нафтирідиніліл.

У певних варіантах здійснення кільце G містить кільце G¹ і кільце G², і Y характеризується формулою:



де кільцем G¹ є моноциклічний гетероцикліліл або гетероарил, кільцем G² є карбоцикліліл, гетероцикліліл, арил або гетероарил; і — є одинарним або подвійним зв'язком. У деяких варіантах здійснення — є одинарним зв'язком. У деяких варіантах здійснення — є подвійним зв'язком. Кільце G¹ і кільце G² разом можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 RD.

У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є гетероцикліліл, наприклад, 3-6-членний гетероцикліліл, 3-4-членний гетероцикліліл, 4-5-членний гетероцикліліл або 5-6-членний гетероцикліліл. У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є незаміщений гетероцикліліл, наприклад, незаміщений 3-6-членний гетероцикліліл, незаміщений 3-4-членний гетероцикліліл, незаміщений 4-5-членний гетероцикліліл або незаміщений 5-6-членний гетероцикліліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є піперідиніліл, дигідропірідиніліл, піролідиніліл, азетидиніліл, азепаніліл, азоканіліл або азіридиніліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є піперідиніліл або піролідиніліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є піперазиніліл або морфолініліл.

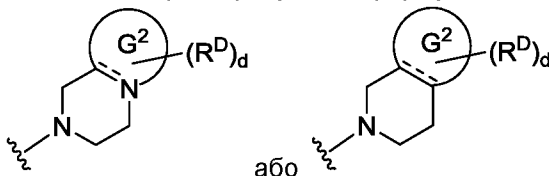
У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є гетероарил. У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є моноциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є піроліліл, фураніліл або тіофеніліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є імідазоліліл, піразоліліл, оксазоліліл, ізоксазоліліл, тіазоліліл і ізотіазоліліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є триазоліліл, оксадіазоліліл, тіадіазоліліл або тетразоліліл. У певних варіантах здійснення кільцем G¹ є 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є пірідиніліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G¹ є піридазиніліл, піримідиніліл і піразиніліл.

У певних варіантах здійснення кільцем G² є карбоцикліліл, наприклад, C₃₋₆карбоцикліліл, C₃₋₄карбоцикліліл, C₄₋₅карбоцикліліл або C₅₋₆карбоцикліліл. У певних варіантах здійснення кільцем G² є незаміщений карбоцикліліл, наприклад, незаміщений C₃₋₆карбоцикліліл. У деяких варіантах здійснення кільцем G² є циклопропіліл, циклобутиліл, циклопентиліл або циклогексиліл. У певних варіантах здійснення кільцем G² є гетероцикліліл, наприклад, 3-6-членний гетероцикліліл, 3-4-членний гетероцикліліл, 4-5-членний гетероцикліліл або 5-6-членний гетероцикліліл. У певних варіантах здійснення кільцем G² є незаміщений гетероцикліліл, наприклад, незаміщений 3-6-членний гетероцикліліл, незаміщений 3-4-членний гетероцикліліл, незаміщений 4-5-членний гетероцикліліл або незаміщений 5-6-членний гетероцикліліл.

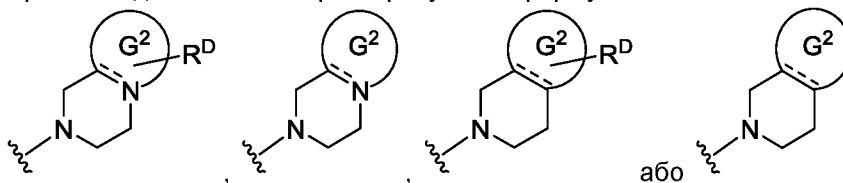
У певних варіантах здійснення кільцем G² є арил, наприклад, феніліл. У певних варіантах здійснення кільцем G² є незаміщений арил, наприклад, незаміщений феніліл. У певних варіантах здійснення кільцем G² є гетероарил, наприклад, 5-6-членний гетероарил. У певних варіантах

здійснення кільцем G^2 є незаміщений гетероарил, наприклад, незаміщений 5-6-членний гетероарил.

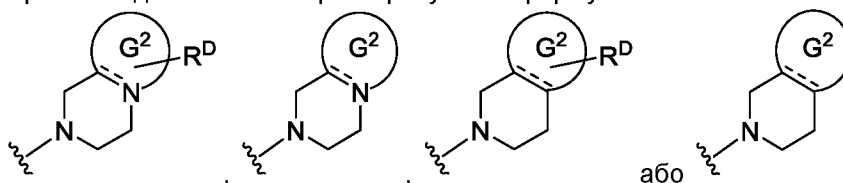
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



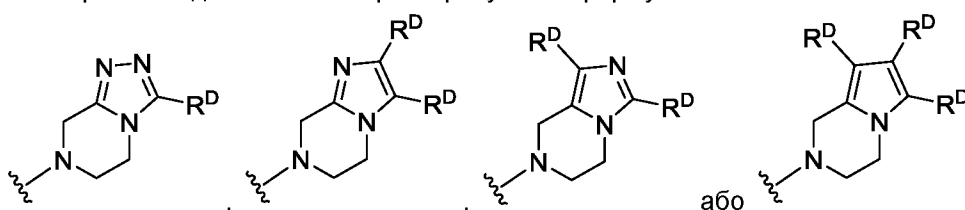
5 У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



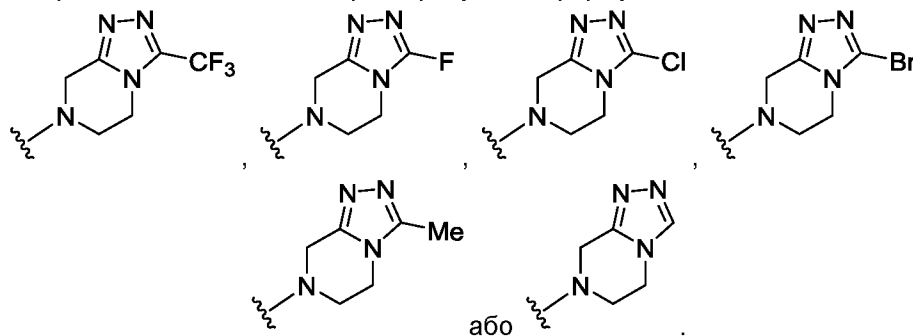
У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



10 У певних варіантах здійснення Y характеризується формулою:



R^2

15 Як у цілому визначено в даному документі, R^2 є водень, галоген або необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення атом вуглецю, до якого приєднаний R^2 , перебуває в (S)-конфігурації. У певних варіантах здійснення атом вуглецю, до якого приєднаний R^2 , перебуває в (R)-конфігурації. У певних варіантах здійснення R^2 є водень, і атом вуглецю, до якого приєднаний R^2 , перебуває в (S)-конфігурації. У певних варіантах здійснення R^2 є водень, і атом вуглецю, до якого приєднаний R^2 , перебуває в (R)-конфігурації. У певних варіантах здійснення R^2 є водень. У певних варіантах здійснення R^2 є відмінною від водню групою. У певних варіантах здійснення R^2 є галоген. У певних варіантах здійснення R^2 є $-F$. У певних варіантах здійснення R^2 є $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

25 У певних варіантах здійснення R^2 є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^2 є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^2 є метил. У певних варіантах здійснення R^2 є етил, пропіл або бутіл. У певних варіантах

здійснення R^2 є галогеналкіл, наприклад, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$. У певних варіантах здійснення R^2 є пергалогеналкіл, наприклад, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$. У певних варіантах здійснення R^2 є гідроксиалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^f$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^f$. У певних варіантах здійснення R^2 є аміноалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$.

R^{A1} і R^{A2}

Сполуки формули (I) містять групи R^{A1} і R^{A2} . Як у цілому визначено в даному документі, R^{A1} є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-\text{OR}^f$, $-\text{SR}^f$, $-\text{N(R}^f)_2$, $-\text{NO}_2$ або $-\text{CN}$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є $-\text{CH}_2\text{R}^M$, де R^M є $-\text{CN}$, $-\text{N(R}^f)_2$ або $-\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$. У певних варіантах здійснення R^{A2} є $-\text{CH}_2\text{R}^M$, де R^M є $-\text{CN}$, $-\text{N(R}^f)_2$ або $-\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^{A1} є водень. У певних варіантах здійснення R^{A1} є відмінна від водню група. У певних варіантах здійснення R^{A1} є галоген. У певних варіантах здійснення R^{A1} є $-\text{F}$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ або $-\text{I}$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є $-\text{NO}_2$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є $-\text{CN}$.

У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є метил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є етил, пропіл або бутіл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є галогеналкіл, наприклад, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є пергалогеналкіл, наприклад, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є гідроксиалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^f$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^f$. У певних варіантах здійснення R^{A1} є аміноалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений алкеніл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є вініл, аліл або преніл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкініл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений алкініл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкініл.

У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-6} карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{3-4} карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{4-5} карбоцикліл або необов'язково заміщений C_{5-6} карбоцикліл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений карбоцикліл, наприклад, незаміщений C_{3-6} карбоцикліл. У деяких варіантах здійснення R^{A1} є циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-4-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 4-5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений гетероцикліл, наприклад, незаміщений 3-6-членний гетероцикліл, незаміщений 3-4-членний гетероцикліл, незаміщений 4-5-членний гетероцикліл або незаміщений 5-6-членний гетероцикліл.

У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений арил, наприклад, незаміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил або необов'язково заміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений гетероарил, наприклад, незаміщений 5-6-членний гетероарил або незаміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений аралкіл, наприклад, необов'язково заміщений бензил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є необов'язково заміщений гетероаралкіл, наприклад, метил, заміщений необов'язково заміщеним 5-6-членним гетероарильним кільцем. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений аралкіл, наприклад, незаміщений бензил. У певних варіантах здійснення R^{A1} є незаміщений гетероаралкіл, наприклад, метил, заміщений незаміщеним 5-6-членним гетероарильним кільцем.

наприклад, $R^{A2} \in -OC(=O)R^f$, $-OC(=O)OR^f$ або $-OC(=O)N(R^f)_2$. У певних варіантах здійснення R^{A2} є $-OR^f$, і R^f є захисна група сірки.

У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, наприклад, $-SH$. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, і R^f є незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил, незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -SR^f$, і R^f є захисна група кисню.

У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, наприклад, $-NH_2$, $-NhR^f$. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -NH(R^f)$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -NH(R^f)$, і R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -NhR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -NhR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил або незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -NhR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, $R^{A2} \in -NHC(=O)R^f$, $-NHC(=O)OR^f$ або $-NHC(=O)NhR^f$. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є захисна група азоту. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця. У певних варіантах здійснення $R^{A2} \in -N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням незаміщеного гетероциклічного або незаміщеного гетероарильного кільця.

У деяких варіантах здійснення R^{A1} і R^{A2} є однаковими. У деяких варіантах здійснення R^{A1} і R^{A2} є різними. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є водень. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є необов'язково заміщений галоген. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення як R^{A1} , так і R^{A2} є метил.

R^B і X^1

Як у цілому визначено в даному документі, R^B є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкиніл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$. У певних варіантах здійснення $R^B \in -CH_2RM$, де $RM \in -CN$, $-N(R^f)_2$ або $-CH_2N(R^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^B є водень. У певних варіантах здійснення R^B є відмінна від водню група. У певних варіантах здійснення R^B є галоген. У певних варіантах здійснення $R^B \in -F$. У певних варіантах здійснення $R^B \in -Cl$, $-Br$ або $-I$. У певних варіантах здійснення $R^B \in -NO_2$. У певних варіантах здійснення $R^B \in -CN$.

У певних варіантах здійснення R^B є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^B є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^B є метил. У певних варіантах здійснення R^B є етил, пропіл або бутіл. У певних варіантах здійснення R^B є галогеналкіл, наприклад, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CHCl_2$. У певних варіантах здійснення R^B є пергалогеналкіл, наприклад, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$. У певних варіантах здійснення R^B є гідроксиалкіл, наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^f$, $-CH_2CH_2OR^f$. У певних варіантах здійснення R^B є аміноалкіл, наприклад, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^f)_2$, $-CH_2CH_2N(R^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^B є необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^B є незаміщений алкеніл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^B є вініл, аліл або преніл. У певних варіантах здійснення R^B є необов'язково заміщений алкиніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкиніл. У певних варіантах здійснення R^B є незаміщений алкиніл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкиніл.

У певних варіантах здійснення R^B є необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-6} карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{3-4} карбоцикліл,

заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^B є $-NhR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил або незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^B є $-NhR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, R^B є $-NHC(=O)R^f$, $-NHC(=O)OR^f$ або $-NHC(=O)NhR^f$. У певних варіантах здійснення R^B є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є захисна група азоту. У певних варіантах здійснення R^B є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця. У певних варіантах здійснення R^B є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням незаміщеного гетероциклічного або незаміщеного гетероарильного кільця.

Як у цілому визначено в даному документі, X^1 є N або CR^5 , де R^5 є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкиніл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

У певних варіантах здійснення X^1 є N. У певних варіантах здійснення X^1 є CR^5 . У деяких варіантах здійснення X^1 є CMe.

Як у цілому визначено в даному документі, R^5 є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкиніл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-CH_2RM$, де RM є $-CN$, $-N(R^f)_2$ або $-CH_2N(R^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^5 є водень. У певних варіантах здійснення R^5 є відмінна від водню група. У певних варіантах здійснення R^5 є галоген. У певних варіантах здійснення R^5 є $-F$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-Cl$, $-Br$ або $-I$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NO_2$.

У певних варіантах здійснення R^5 є $-CN$.

У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є метил. У певних варіантах здійснення R^5 є етил, пропіл або бутіл. У певних варіантах здійснення R^5 є галогеналкіл, наприклад, $-CHF_2$, $-chcl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2Chcl_2$. У певних варіантах здійснення R^5 є пергалогеналкіл, наприклад, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$. У певних варіантах здійснення R^5 є гідроксиалкіл, наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^f$, $-CH_2CH_2OR^f$. У певних варіантах здійснення R^5 є аміноалкіл, наприклад, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^f)_2$, $-CH_2CH_2N(R^f)_2$.

У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений алкеніл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є вініл, аліл або преніл. У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений алкиніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} алкиніл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений алкиніл, наприклад, незаміщений C_{2-6} алкиніл.

У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-6} карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{3-4} карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{4-5} карбоцикліл або необов'язково заміщений C_{5-6} карбоцикліл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений карбоцикліл, наприклад, незаміщений C_{3-6} карбоцикліл. У деяких варіантах здійснення R^5 є циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-4-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 4-5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений гетероцикліл, наприклад, незаміщений 3-6-членний гетероцикліл, незаміщений 3-4-членний гетероцикліл, незаміщений 4-5-членний гетероцикліл або незаміщений 5-6-членний гетероцикліл.

У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^5 є незаміщений арил, наприклад, незаміщений феніл. У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил або необов'язково заміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є

незаміщений гетероарил, наприклад, незаміщений 5-6-членний гетероарил або незаміщений 9-10-членний біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення R⁵ є необов'язково заміщений аралкіл, наприклад, необов'язково заміщений бензил. У певних варіантах здійснення R⁵ є необов'язково заміщений гетероаралкіл, наприклад, метил, заміщений необов'язково заміщеним 5-6-членним гетероарильним кільцем. У певних варіантах здійснення R⁵ є незаміщений аралкіл, наприклад, незаміщений бензил. У певних варіантах здійснення R⁵ є незаміщений гетероаралкіл, наприклад, метил, заміщений незаміщеним 5-6-членним гетероарильним кільцем.

У певних варіантах здійснення R^5 є необов'язково заміщений ацил, наприклад, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$, і щонайменше один R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NhR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NhR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-\text{C}(=\text{O})\text{NhR}^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил.

У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, наприклад, $-OH$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений алкеніл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є незаміщений карбоциклі, незаміщений гетероциклі, незаміщений арил, незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, R^5 є $-OC(=O)R^f$, $-OC(=O)OR^f$ або $-OC(=O)N(R^f)_2$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-OR^f$, і R^f є захисна група кисню.

У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, наприклад, $-SH$. У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, і $R^f \in$ необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, і $R^f \in$ незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, і $R^f \in$ необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, і $R^f \in$ незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил, незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення $R^5 \in -SR^f$, і $R^f \in$ захисна група сірки.

У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, наприклад, $-NH_2$, $-NhR^f$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NH(R^f)$, і R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NH(R^f)$, і R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є незаміщений алкіл. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NhR^f$, і R^f є необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NhR^f$, і R^f є незаміщений карбоцикліл, незаміщений гетероцикліл, незаміщений арил або незаміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення R^5 є $-NhR^f$, і R^f є необов'язково заміщений ацил, наприклад, R^5 є $-NHC(=O)R^f$, $-NHC(=O)OR^f$ або $-NHC(=O)NhR^f$. У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, і щонайменше один R^f є захисна група азоту. У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця. У певних варіантах здійснення R^5 є $-N(R^f)_2$, і обидва R^f з'єднуються з утворенням незаміщеного гетероциклічного або незаміщеного гетероарильного кільця.

У деяких варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і R^B і R^5 є однаковими. У деяких варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і R^B і R^5 є різними. У певних варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і як R^B , так і R^5 є водень. У певних варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і як R^B , так і R^5 є необов'язково заміщений галоген. У певних варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і як R^B , так і R^5 є необов'язково заміщений алкіл. У певних варіантах здійснення $X^1 \in CR^5$, і як R^B , так і R^5 є необов'язково заміщений C_1 .

6алкіл. У певних варіантах здійснення X^1 є CR^5 , і як R^B , так і R^5 є незаміщений C_{1-6} алкіл. У певних варіантах здійснення X^1 є CR^5 , і як R^B , так і R^5 є метил.

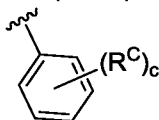
Кільце С і RC

Як у цілому визначено в даному документі, кільце С є арил або гетероарил. Кільце С може бути заміщено 1, 2, 3 або 4 R^C . Як у цілому визначено в даному документі, с дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення с дорівнює 0. У певних варіантах здійснення с дорівнює 1. У певних варіантах здійснення с дорівнює 2. У певних варіантах здійснення с дорівнює 3. У певних варіантах здійснення с дорівнює 4. У певних варіантах здійснення с дорівнює 0, 1, 2 або 3. У певних варіантах здійснення с дорівнює 0, 1 або 2. У певних варіантах здійснення с дорівнює 0 або 1. У певних варіантах здійснення с дорівнює 1, 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення с дорівнює 2, 3 або 4. У певних варіантах здійснення с дорівнює 3 або 4.

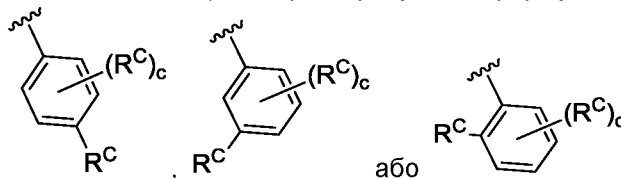
У певних варіантах здійснення кільце С є арил. У певних варіантах здійснення кільце С є моноциклічний арил. У певних варіантах здійснення кільце С є фенол. У певних варіантах здійснення кільце С є біциклічний арил. У певних варіантах здійснення кільце С є нафтил.

У певних варіантах здійснення кільце С є гетероарил. У певних варіантах здійснення кільце С є моноциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення кільце С є 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце С є піроліл, фураніл або тіофеніл. У деяких варіантах здійснення кільце С є імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл і ізотіазоліл. У деяких варіантах здійснення кільце С є триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл або тетразоліл. У певних варіантах здійснення кільце С є 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце С є пірідиніл. У деяких варіантах здійснення кільце С є піридазиніл, піримідиніл і піразиніл. У певних варіантах здійснення кільце С є біциклічний гетероарил. У певних варіантах здійснення кільце С є 9-10-членний біциклічний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце С є індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, бензофураніл, бензоізофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, індолізиніл або пуриніл. У деяких варіантах здійснення кільце С є нафтирідиніл, птерідиніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хіноксалініл, фталазиніл або хіназолініл.

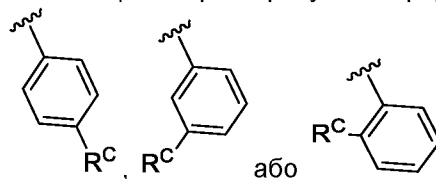
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



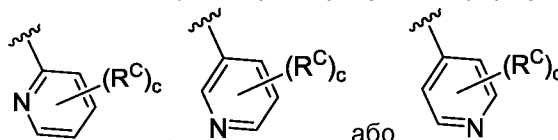
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



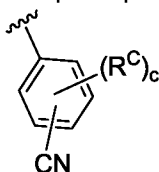
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



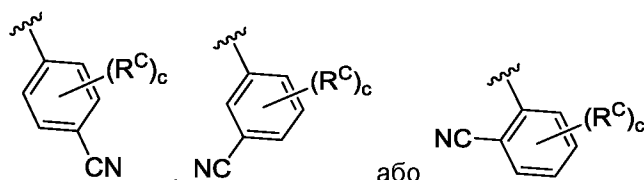
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



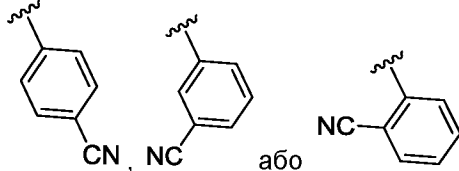
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



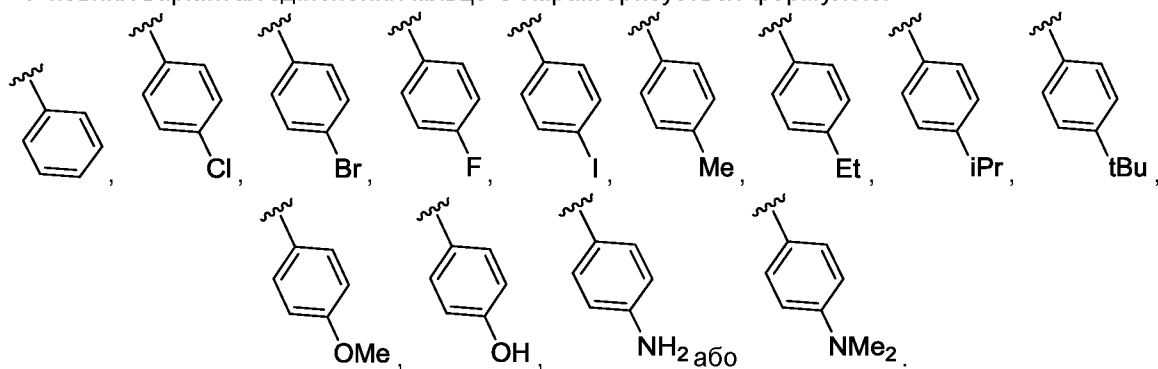
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



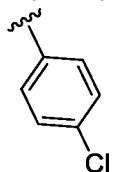
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



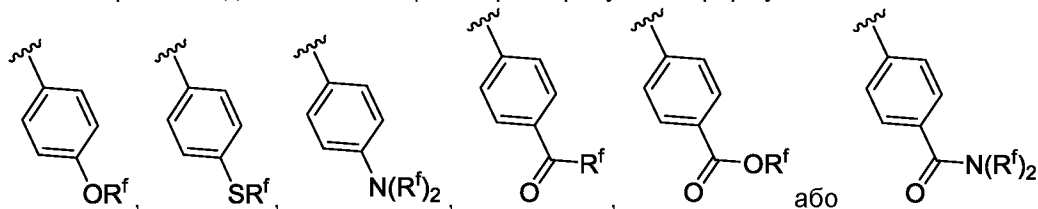
У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



У певних варіантах здійснення кільце С характеризується формулою:



Як у цілому визначено в даному документі, R^C є галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, необов'язково заміщений сульфоніл, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

У певних варіантах здійснення R^C є галоген. У певних варіантах здійснення R^C є $-F$. У певних варіантах здійснення R^C є $-Cl$, $-Br$ або $-I$. У певних варіантах здійснення R^C є $-NO_2$. У певних варіантах здійснення R^C є $-CN$.

У певних варіантах здійснення R^C є необов'язково заміщений алкіл, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-2} алкіл, необов'язково заміщений C_{2-3} алкіл, необов'язково заміщений C_{3-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} алкіл або необов'язково заміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^C є незаміщений алкіл, наприклад, незаміщений C_{1-6} алкіл, незаміщений C_{1-2} алкіл, незаміщений C_{2-3} алкіл, незаміщений C_{3-4} алкіл, незаміщений C_{4-5} алкіл або незаміщений C_{5-6} алкіл. У певних варіантах здійснення R^C є метил. У певних варіантах здійснення R^C є етил, пропіл або бутіл. У певних варіантах здійснення R^C є галогеналкіл, наприклад, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CHCl_2$. У певних варіантах здійснення R^C є пергалогеналкіл, наприклад, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$. У певних варіантах здійснення R^C є гідроксиалкіл, наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^f$, $-CH_2CH_2OR^f$. У певних варіантах здійснення R^C є аміноалкіл, наприклад, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^f)_2$, $-CH_2CH_2N(R^f)_2$.

5

10

20

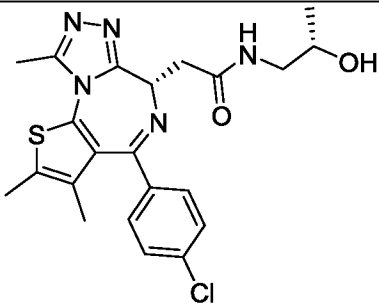
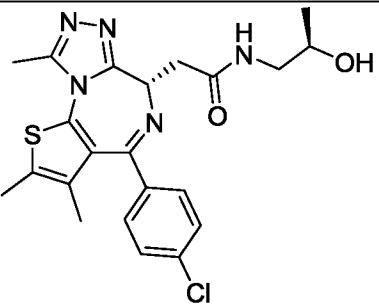
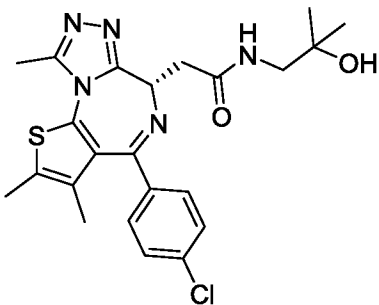
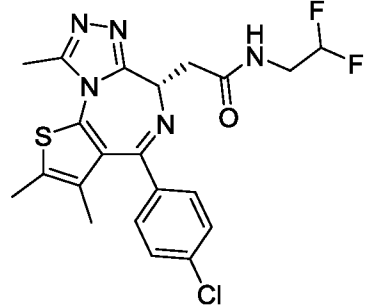
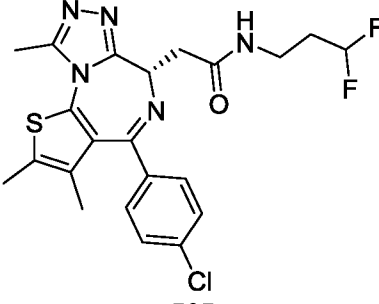
35

50

60

Таблиця 1

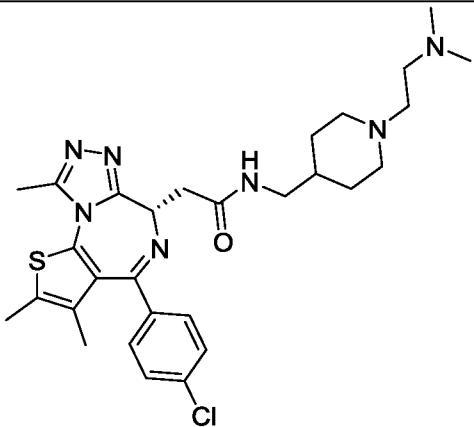
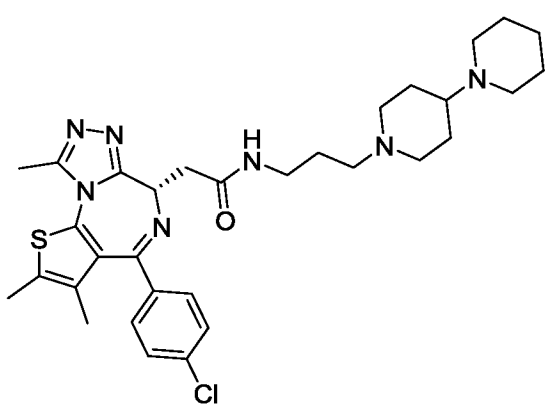
Ілюстративні сполуки формули (I)

 501	 502
 503	 504
 505	

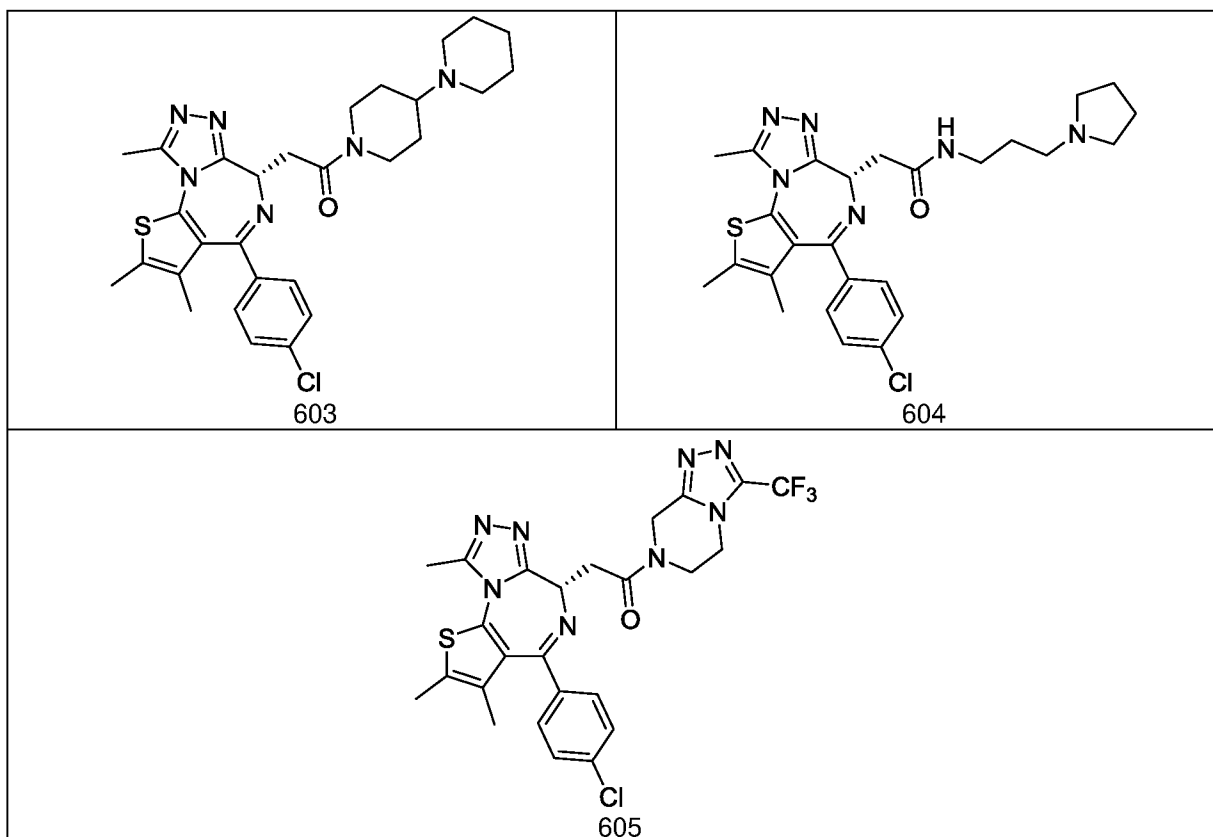
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою, наведеною в таблиці 2.

Таблиця 2

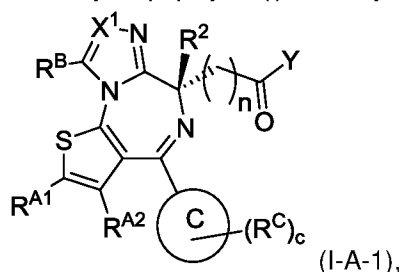
Ілюстративні сполуки формули (I)

 601	 602
--	---

Ілюстративні сполуки формули (I)

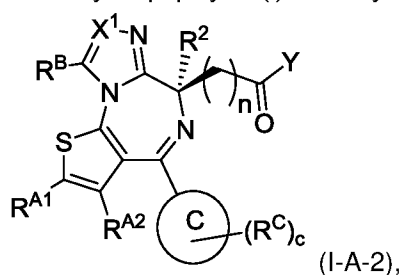


У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-A-1):



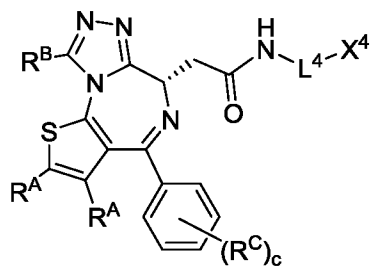
5 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-A-2):



10 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

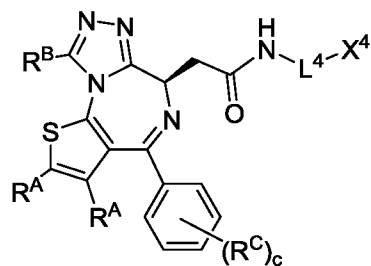
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-B-1):



(I-B-1),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-B-2):

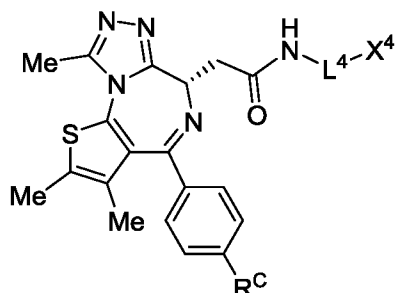


(I-B-2),

5

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-B-3):

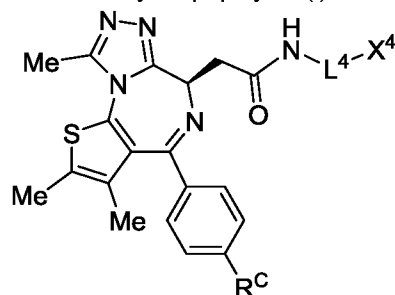


(I-B-3),

10

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-B-4):

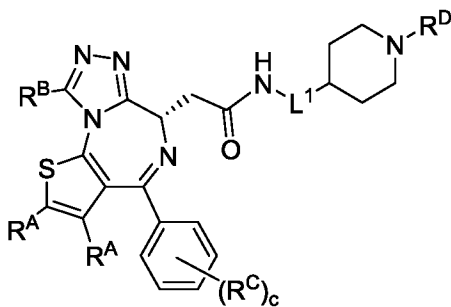


(I-B-4),

15

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

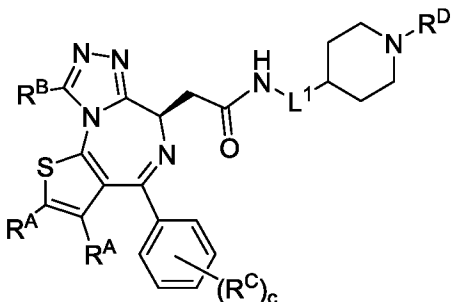
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-1):



(I-C-1),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

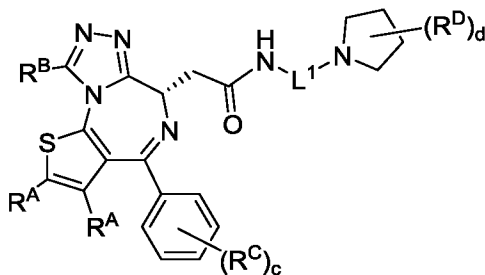
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-2):



(I-C-2),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

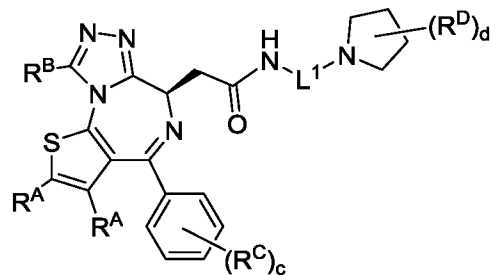
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-3):



(I-C-3),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

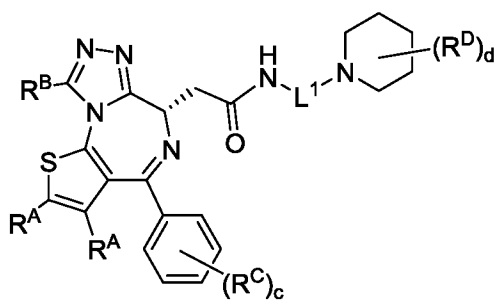
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-4):



(I-C-4),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

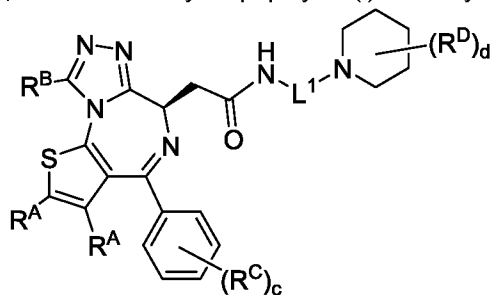
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-5):



(I-C-5),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

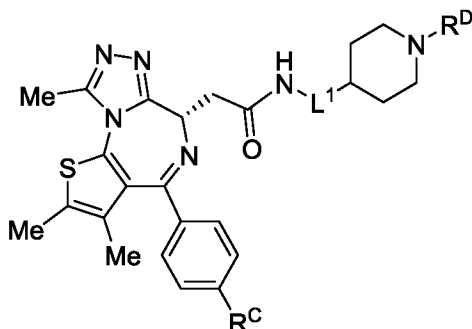
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-6):



(I-C-6),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

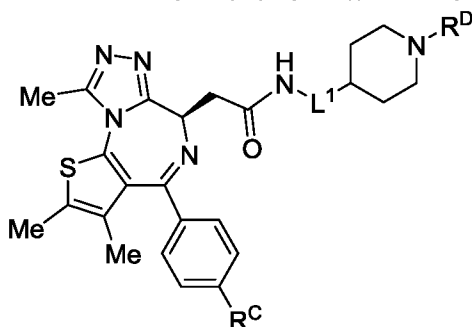
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-7):



(I-C-7),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

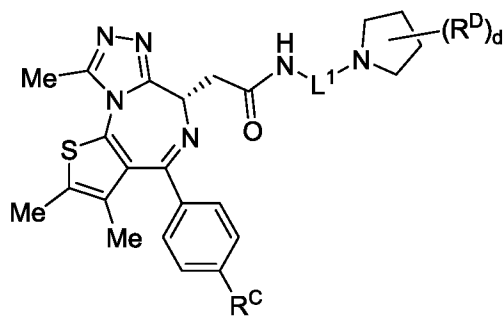
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-8):



(I-C-8),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

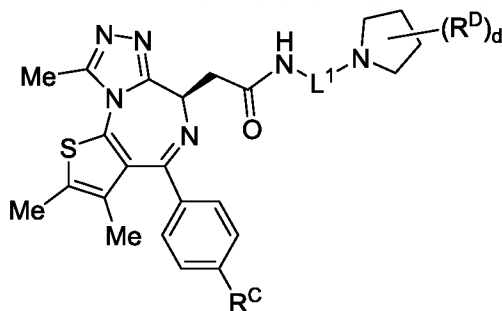
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-9):



(I-C-9),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

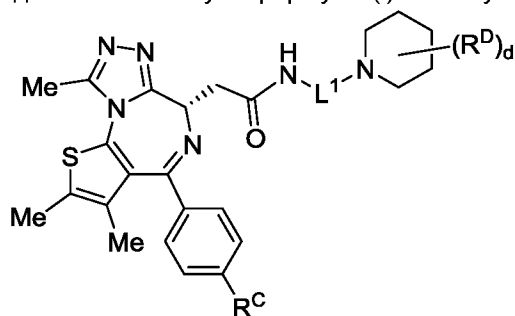
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-10):



(I-C-10),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

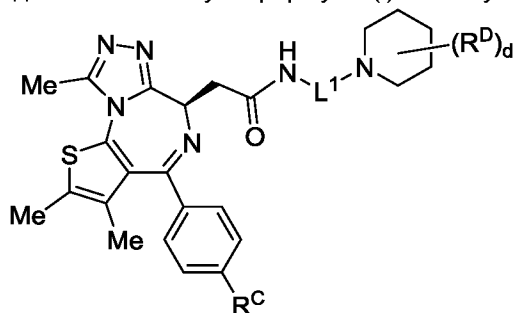
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-11):



(I-C-11),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

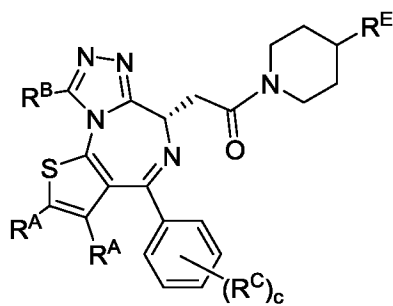
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-C-12):



(I-C-12),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

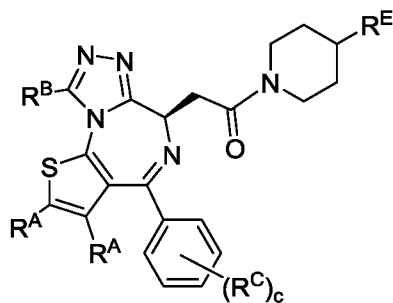
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-1):



(I-D-1),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-2):

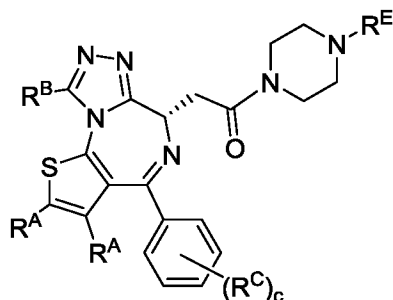


(I-D-2),

5

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-3):

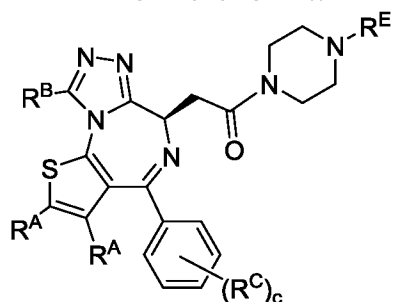


(I-D-3),

10

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-4):

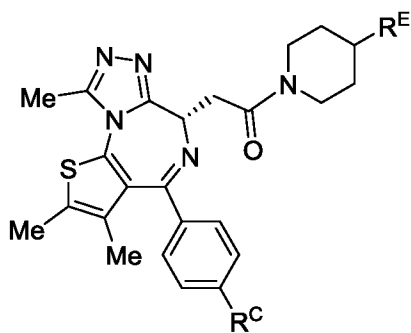


(I-D-4),

15

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

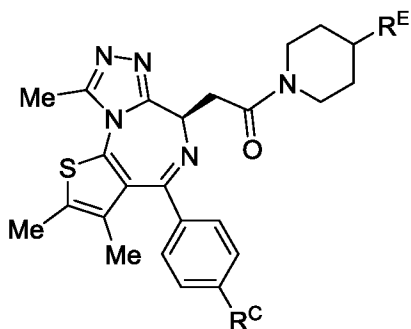
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-5):



(I-D-5),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

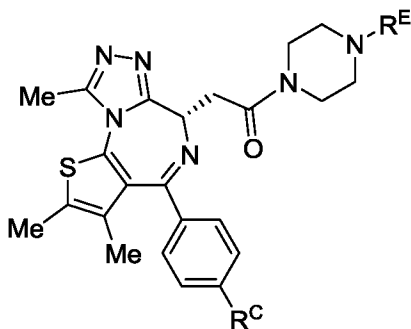
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-6):



(I-D-6),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

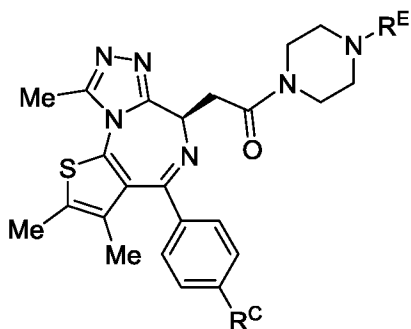
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-7):



(I-D-7),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

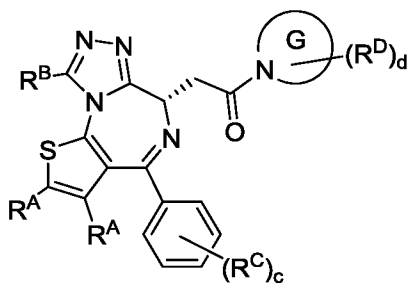
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-D-8):



(I-D-8),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

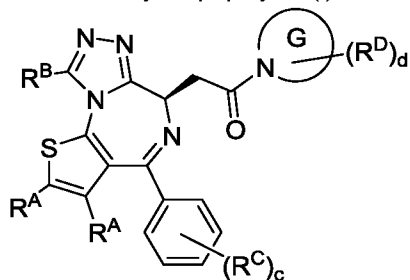
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-1):



(I-E-1),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-2):

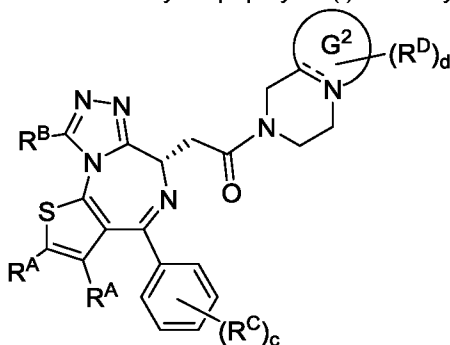


(I-E-2),

5

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-3):

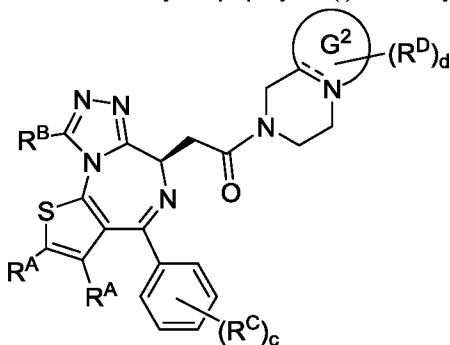


(I-E-3),

10

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-4):

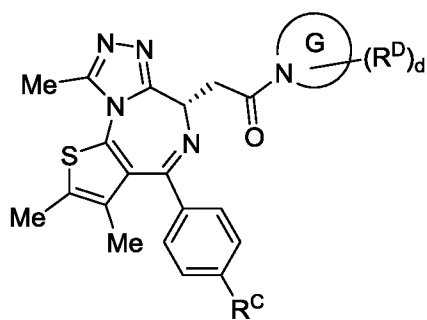


(I-E-4),

15

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

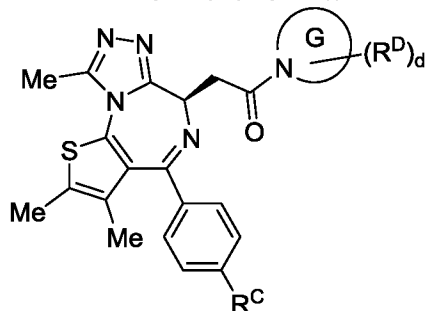
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-5):



(I-E-5),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

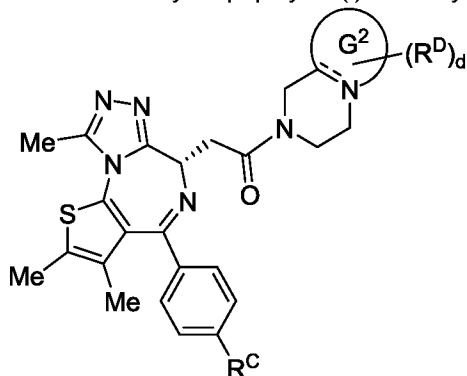
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-6):



(I-E-6),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

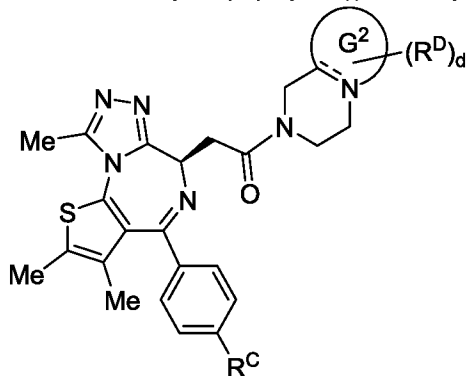
У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-7):



(I-E-7),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою формули (I-E-8):



(I-E-8),

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер, таутомер, сольват, гідрат, поліморф, співкристал або проліки.

У певних варіантах здійснення сполука формули (I) характеризується поліпшеною метаболічною стабільністю в порівнянні з відомим інгібітором бромодомена (наприклад, JQ1). У певних варіантах здійснення сполука формули (I) характеризується зниженою ліпофільністю в

порівнянні з відомим інгібітором бромодомена (наприклад, JQ1). У певних варіантах здійснення сполука формули (I) характеризується поліпшеними фармакокінетичними параметрами в порівнянні з відомим інгібітором бромодомена (наприклад, JQ1). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високим значенням кліренсу. У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низьким значенням кліренсу. У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високим значенням обсягу розподілу (наприклад, стаціонарного обсягу розподілу). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низьким значенням обсягу розподілу (наприклад, стаціонарного обсягу розподілу). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш тривалим періодом напіввиведення (наприклад, кінцевим $t_{1/2}$). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низьким значенням періоду напіввиведення (наприклад, кінцевого $t_{1/2}$). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високим значенням інтегральної площі під кривою концентрація-час (наприклад, AUC_{last} , $AUC_{0-\infty}$). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низькою інтегральною площею під кривою концентрація-час (наприклад, AUC_{last} , $AUC_{0-\infty}$). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високим значенням часу до досягнення максимальної концентрації. У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низьким значенням часу до досягнення максимальної концентрації. У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високим значенням максимальної концентрації (наприклад, максимальною концентрацією в плазмі крові). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низьким значенням максимальної концентрації (наприклад, максимальною концентрацією в плазмі крові). У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш високою біодоступністю. У деяких варіантах здійснення сполука характеризується більш низькою біодоступністю.

Фармацевтичні композиції й введення

У даному винаході передбачені фармацевтичні композиції, які містять сполуку, описану в даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, гідрат, поліморф, співкристал, таутомер, стереоізомер, мічене ізотопом похідне або проліки), і необов'язково фармацевтично прийнятний наповнювач. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція, описана в даному документі, містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і необов'язково фармацевтично прийнятний наповнювач. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція, описана в даному документі, містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний наповнювач.

У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, забезпечена в ефективній кількості у фармацевтичній композиції. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є терапевтично ефективна кількість. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є профілактично ефективна кількість. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для лікування й/або попередження захворювання (наприклад, захворювання, описаного в даному документі) у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для лікування захворювання у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для попередження захворювання у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для зниження ризику розвитку захворювання у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для чоловічої контрацепції (наприклад, ефективна для інгібування утворення сперматозоїдів) у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування реплікації вірусу. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для знищення вірусу. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодоменовмісного білка в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодомена в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування зв'язування бромодомена бромодоменовмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для модулювання (наприклад, пригнічення або інгібування) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта або в

клітині. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для індукування апоптоза клітини. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для індукування апоптоза в суб'єкта. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для індукування блокування G1 у суб'єкта або в клітині.

Ефективна кількість сполуки може варіюватися від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг в одній або декількох дозах, що вводяться протягом одного або декількох днів (залежно від способу введення). У певних варіантах здійснення ефективна кількість із розрахунку на одну дозу варіюється від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 750 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 500 мг/кг, від приблизно 1,0 мг/кг до приблизно 250 мг/кг і від приблизно 10,0 мг/кг до приблизно 150 мг/кг.

У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування активності бромодоменвмісного білка, активності бромодомена, зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона), транскрипційної елонгації й/або експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, для індукування або посилення апоптоза або для індукування або посилення блокування G1 щонайменше на приблизно 10 %, щонайменше на приблизно 20 %, щонайменше на приблизно 30 %, щонайменше на приблизно 40 %, щонайменше на приблизно 50 %, щонайменше на приблизно 60 %, щонайменше на приблизно 70 %, щонайменше на приблизно 80 %, щонайменше на приблизно 90 %, щонайменше на приблизно 95 % або щонайменше на приблизно 98 %. У певних варіантах здійснення ефективною кількістю є кількість, ефективна для інгібування активності бромодоменвмісного білка, зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) і/або експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, не більше ніж на приблизно 90 %, не більше ніж на приблизно 80 %, не більше ніж на приблизно 70 %, не більше ніж на приблизно 60 %, не більш чим на приблизно 50 %, не більше ніж на приблизно 40 %, не більше ніж на приблизно 30 %, не більше ніж на приблизно 20 % або не більше ніж на приблизно 10 %. Комбінації діапазонів, описаних у даному документі (наприклад, щонайменше приблизно 20 % і не більше ніж приблизно 50 %), також перебувають у межах обсягу даного винаходу. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка, зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) і/або експресія (наприклад, транскрипція) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, інгібуються в процентному значенні або діапазоні процентних значень, описаних у даному документі, за допомогою ефективною кількості сполуки, описаної в даному документі.

У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є геном, регульованим білком, який містить бромодомен і екстратермінальний домен (BET). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD2. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD2(1). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD2(2). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD3. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD3(1). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD3(2). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD4. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD4(1). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRD4(2). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRDT. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRDT(1). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є BRDT(2). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є геном, регульованим білком, який є TBP (ТАТА-бокс єднальний білок)-асоційований фактор (TAF). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є TAF1. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є TAF1L. У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є ген, регульований CREB-єднальним білком (CBP). У певних варіантах здійснення ген, регульований бромодоменвмісним білком, є геном, регульованим E1A-єднальним білком р300 (EP300).

Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можна одержати за допомогою будь-якого способу, відомого в області фармакології. У цілому такі способи одержання передбачають стадії об'єднання сполуки, описаної в даному документі (тобто "активного інгредієнта"), з носієм або наповнювачем і/або з одним або декількома іншими допоміжними інгредієнтами, а потім за

необхідності й/або потреби формування й/або впакування продукту в необхідну одиницю з однією або декількома дозами.

Фармацевтичні композиції можуть бути отримані, упаковані й/або продаватися нерозфасованими, у вигляді однократної одиничної дози й/або у вигляді багатьох однократних
5 одиничних доз. "Одинична доза" є дискретна кількість фармацевтичної композиції, яка містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта. Кількість активного інгредієнта, як правило, дорівнює дозуванню активного інгредієнта, яке підлягає введенню суб'єктові, і/або придатної частини такого дозування, такої як, наприклад, одна друга або одна третя такого дозування.

Відносні кількості активного інгредієнта, фармацевтично прийнятної наповнювача й/або будь-яких додаткових інгредієнтів у фармацевтичній композиції, описаної в даному документі, будуть варіюватися залежно від особливостей, метричних даних і/або стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, і додатково залежно від шляху, за допомогою якого будуть вводити композицію. Композиція може містити від 0,1 % до 100 % (вага/вага) активного інгредієнта.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі, застосовувані у виготовленні передбачених фармацевтичних композицій, включають інертні розріджувачі, диспергуючі й/або гранулюючі речовини, поверхнево-активні речовини й/або емульгатори, розпушувачі, зв'язувальні речовини, консерванти, буферні речовини, що змазують речовини й/або масла. Наповнювачі, такі як
20 масло какао й супозиторні воски, барвники, засоби для нанесення покриття, підсолоджувачі, ароматизатори й отдушки, також можуть бути присутніми у композиції.

Ілюстративні розріджувачі включають карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат кальцію, фосфат дикальцію, сульфат кальцію, гідрофосфат кальцію, фосфат натрію, лактозу, сахарозу, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, каолін, маніт, сорбіт, інозит, хлорид натрію, сухий крохмаль, кукурудзяний крохмаль, цукрову пудру і їх суміші.

Ілюстративні гранулюючі і/або диспергуючі речовини включають картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, тапіоковий крохмаль, крохмальгліколят натрію, глини, альгінову кислоту, гуарову камедь, цитрусову пульпу, агар, бентоніт, целюлозу й деревні продукти, натуральну губку, катіонообмінні смоли, карбонат кальцію, силікати, карбонат натрію, зшитий полімер вініла й піролідона (кросповідон), карбоксиметилкрохмаль натрію (крохмальгліколят
30 натрію), карбоксиметилцелюлозу, зшиту карбоксиметилцелюлозу натрію (кроскармелозу), метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль (крохмаль 1500), мікрокристалічний крохмаль, не розчинний у воді крохмаль, карбоксиметилцелюлозу кальцію, алюмосилікат магнію (Veegum), лаурилсульфат натрію, сполуки четвертинного амонію і їх суміші.

Ілюстративні поверхнево-активні речовини й/або емульгатори включають натуральні емульгатори (наприклад, аравійську камедь, агар, альгінову кислоту, альгінат натрію, трагакант, караген, холестерин, ксантанову камедь, пектин, желатин, яєчний жовток, казеїн, ланолін, холестерин, віск і лецитин), колоїдні глини (наприклад, бентоніт (алюмінію силікат) і Veegum (алюмосилікат магнію)), похідні довголанцюгових амінокислот, високомолекулярні спирти (наприклад, стеариловий спирт, цетиловий спирт, олеїловий спирт, триацетина моностеарат, етиленгліколя дистеарат, гліцерилмоностеарат і пропіленгліколя моностеарат, полівініловий спирт), карбомери (наприклад, карбоксиполіметилен, поліакрилову кислоту, полімер акрилової кислоти й полімер карбоксивініла), караган, похідні целюлози (наприклад, карбоксиметилцелюлозу натрію, порошкову целюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу), складні ефіри сорбітана й жирної кислоти (наприклад, монолаурат поліоксиетиленсорбітана (Tween® 20), поліоксиетиленсорбітан (Tween® 60), моноолеат поліоксиетиленсорбітана (Tween® 80), монопальмітат сорбітана (Span® 40), моностеарат сорбітана (Span® 60), тристеарат сорбітана (Span® 65), гліцерилмоноолеат, моноолеат сорбітана (Span® 80), складні поліоксиетиленові ефіри (наприклад, моностеарат поліоксиетилена (Myrj® 45), поліоксиетиленова гідрогенізована рицинова олія, поліетоксильована рицинова олія, стеарат поліоксиметилена й Solutol®), складні ефіри сахарози й жирної кислоти, складні ефіри поліетиленгліколя й жирної кислоти (наприклад, Cremophor®), поліоксиетиленові ефіри (наприклад, поліоксиетиленлауриловий ефір (Brij® 30)), полімер вініла й піролідона, монолаурат диетиленгліколя, триетаноламінолеат, олеат натрію, олеат калію, етилолеат, олеїнову кислоту, етиллаурат, лаурилсульфат натрію, Pluronic® F-68, Poloxamer P-188, цетримонія бромід, цетилпіридинія хлорид, бензалконія хлорид, доктуат натрію й/або їх суміші.

Ілюстративні зв'язувальні речовини включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль і крохмальний клейстер), желатин, цукри (наприклад, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, різновиди меласи, лактозу, лактит, маніт і т.д.), натуральні й синтетичні камеді (наприклад, аравійську камедь, альгінат натрію, екстракт ірландського моху, камедь Rapra, 60

камедь гхаті, рослинний клей з лушпайки, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, ацетат целюлози, полімер вініла й піролідона, алюмосилікат магнію (Veegum®) і арабогалактан з модрина), альгінати, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, неорганічні солі кальцію, кремнієву кислоту, поліметакрилати, воски, воду, спирт і/або їх суміші.

Ілюстративні консерванти включають антиоксиданти, хелатуючі речовини, протимікробні консерванти, протигрибкові консерванти, антипротозойні консерванти, спиртові консерванти, кислотні консерванти й інші консерванти. У певних варіантах здійснення консервантом є антиоксидант. В інших варіантах здійснення консервантом є хелатуюча речовина.

Ілюстративні антиоксиданти включають альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, монотіогліцерол, метабісульфіт калію, пропіонову кислоту, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію й сульфід натрію.

Ілюстративні хелатуючі речовини включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA), а також її солі й гідрати (наприклад, едетат натрію, едетат динатрію, тринатрію едетат, едетат кальцію динатрію, едетат дикалію й т.п.), лимонну кислоту, а також її солі й гідрати (наприклад, моногідрат лимонної кислоти), фумарову кислоту, а також її солі й гідрати, яблучну кислоту, а також її солі й гідрати, фосфорну кислоту, а також її солі й гідрати, і винну кислоту, а також її солі й гідрати. Ілюстративні протимікробні консерванти включають бензалконія хлорид, бензетонія хлорид, бензиловий спирт, бронопол, цетримід, цетилпіридинія хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксилеол, крезол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідсечовину, фенол, феноксиетанол, фенілетиловий спирт, нітрат фенілртуті, пропіленгліколь і тіомерсал.

Ілюстративні протигрибкові консерванти включають бутилпарабен, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію й сорбінову кислоту.

Ілюстративні спиртові консерванти включають етанол, поліетиленгліколь, фенол, фенольні сполуки, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат і фенілетиловий спирт.

Ілюстративні кислотні консерванти включають вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрооцтову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту й фітинову кислоту.

Інші консерванти включають токоферол, ацетат токоферолу, мезилат детероксима, цетримід, бутильований гідроксианізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), етилендіамін, лаурилсульфат натрію (SLS), лаурилефірсульфат натрію (SLES), бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, сульфід калію, метабісульфіт калію, Glydant® Plus, Phenonip®, метилпарабен, Germall® 115, Germaben® II, Neolone®, Kathon® і Euxyl®.

Ілюстративні буферні речовини включають цитратні буферні розчини, ацетатні буферні розчини, фосфатні буферні розчини, хлорид амонію, карбонат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію, глюбіонат кальцію, глюцептат кальцію, глюконат кальцію, D-глюконову кислоту, гліцерофосфат кальцію, лактат кальцію, пропанову кислоту, левулінат кальцію, пентанову кислоту, двохоосновний фосфат кальцію, фосфорну кислоту, трьохосновний фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, ацетат калію, хлорид калію, глюконат калію, суміші на основі калію, двохоосновний фосфат калію, одноосновний фосфат калію, суміші на основі фосфату калію, ацетат натрію, бікарбонат натрію, хлорид натрію, цитрат натрію, лактат натрію, двохоосновний фосфат натрію, одноосновний фосфат натрію, суміші на основі фосфату натрію, трометамін, гідроксид магнію, гідроксид алюмінію, альгінову кислоту, апірогенну воду, ізотонічний сольовий розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт і їх суміші.

Ілюстративні змащувальні речовини включають стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, оксид кремнію, тальк, солод, беганат гліцерилу, гідрогенезовані рослинні олії, поліетиленгліколь, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, лейцин, лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію і їх суміші.

Ілюстративні натуральні масла включають масло мигдалю, абрикосових кісточок, авокадо, бабасу, бергамота, насіння чорної смородини, бурачника, ялівця, ромашки, канопи, кмину, карнауби, рицинову, коричну олію, масло какао, кокосове масло, жир печінки тріски, кавове, кукурудзяну олію, масло насіння бавовнику, ему, евкаліпта, ослинника дворічного, риб'ячий жир, масло насіння льону, гераніольну, гарбузову олію, масло насіння винограду, лісового горіха, гісопу, ізопропілміристат, жожоба, горіха лакового дерева, лавандинову, лавандову, лимонну олію, масло ліцеа кубеба, горіха макадамії, мальви, насіння манго, насіння жовтушника, норковий жир, масло мускатного горіха, маслинову, апельсинову олію, масло ісландського берикса, пальмову, пальмоядрову олію, олію кісточок персика, арахісу, насіння маку, насіння

гарбуза, насіння ріпаку, рисових висівок, розмаринову, сафлорову, сандалову олію, масло сасанкви, пряностей, обліпихову, кунжутну олію, масло ши, кремнійорганічне, соєву, соняшникову олію, олію чайного дерева, артишоку, камелії, ветиверії, волоського горіха й проростків пшениці. Ілюстративні синтетичні масла включають без обмеження бутилстеарат, каприловий тригліцерид, каприновий тригліцерид, циклометикон, диетилсебацінат, диметикон 360, ізопропілміристат, мінеральне масло, октилдодекано́л, олеїловий спирт, кремнійорганічне масло і їх суміші.

Рідкі лікарські форми для перорального й парентерального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й настійки. Крім активних інгредієнтів рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, широко використовувані в даній області, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізу́ючі речовини й емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (наприклад, масло насіння бавовни, земляного горіха, кукурудзяна олія, масло проростків, маслинова, рицинова й кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі й складні ефіри сорбітана й жирної кислоти, а також їх суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні композиції можуть містити допоміжні речовини, такі як змочувальні речовини, емульгуючі й суспенду́ючі речовини, підсолоджувачі, ароматизатори й отдушки. У певних варіантах здійснення для парентерального введення кон'югати, описані в даному документі, змішують із солюбілізу́ючими речовинами, такими як Cremophor®, спирти, масла, модифіковані масла, гліколі, полісорбати, циклодекстрини, полімери і їх суміші.

Ін'єкційні препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії, можна komponувати відповідно до відомого рівня техніки із застосуванням придатних диспергуючих або змочувальних речовин і суспенду́ючих речовин. Стерильним ін'єкційним препаратом може бути стерильний ін'єкційний розчин, суспензія або емульсія в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятними середовищами-носіями й розчинниками, які можна використовувати, є вода, розчин Рінгера, U.S.P., і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла широко використовують у якості розчинника або суспенду́ючого середовища. З цією метою може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в одержанні ін'єкційних препаратів використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єкційні склади можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через утримуючий бактерії фільтр або шляхом включення засобів, що стерилізують, у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі перед застосуванням.

Для продовження ефекту лікарського засобу найчастіше потрібно сповільнювати абсорбцію лікарського засобу з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягти шляхом застосування рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції лікарського засобу в такому випадку залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів і форми кристалів. У якості альтернативи, уповільнена абсорбція форми лікарського засобу, що вводиться парентерально, може бути досягнута шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному середовищі-носії.

Композиціями для ректального або вагінального введення, як правило, є супозиторії, які можуть бути отримані шляхом змішування кон'югатів, описаних у даному документі, з придатними не подразнюючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або супозиторний віск, які є твердими за температури навколишнього середовища, але рідкими за температури тіла й, тому, плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині й вивільняють активний інгредієнт.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки й гранули. У таких твердих лікарських формах активний інгредієнт змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальція, і/або (а) заповнювачами або засобами для збільшення обсягу, такими як різновиди крохмалю, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, (b) зв'язуючими, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза й аравійська камедь, (c) зволожувачами, такими як гліцерин, (d) розпушувачами, такими як агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати й карбонат натрію, (e) речовинами, що сповільнюють

розчинення, такими як парафін, (f) речовинами, що прискорюють абсорбцію, такими як сполуки четвертинного амонію, (g) змочувальними речовинами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, (h) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, і (i) змащувальними речовинами, такими як тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарська форма може містити буферну речовину.

Тверді композиції подібного типу можуть використовуватися в якості заповнювачів у м'яких і твердих заповнюваних желатинових капсулах із застосуванням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколей і т.п. Тверді лікарські форми, що представляють собою таблетки, драже, капсули, пігулки й гранули, можуть бути отримані з покриттями й оболонками, такими як кишковорозчинні покриття й інші покриття, добре відомі в області фармакології. Вони необов'язково можуть містити замутнювачі й можуть містити композицію, з якої вивільняється активний(активні) інгредієнт(інгредієнти) винятково або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково вповільненим способом. Приклади інкапсулюючих композицій, які можна застосовувати, включають полімерні речовини й воски. Тверді композиції подібного типу можуть використовуватися в якості заповнювачів у м'яких і твердих заповнюваних желатинових капсулах із застосуванням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколей і т.п.

Активний інгредієнт може перебувати в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома наповнювачами, згаданими вище. Тверді лікарські форми, що представляють собою таблетки, драже, капсули, пігулки й гранули, можуть бути отримані з покриттями й оболонками, такими як кишковорозчинні покриття, що контролюють вивільнення покриття й інші покриття, добре відомі в області складання фармацевтичних препаратів. У таких твердих лікарських формах активний інгредієнт може бути змішаний щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть містити відповідно до звичайної практики додаткові речовини, відмінні від інертних розріджувачів, наприклад речовини, що змазують, призначені для одержання таблеток, і інші добавки, призначені для одержання таблеток, такі як стеарат магнію й мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми можуть містити буферні речовини. Вони необов'язково можуть містити замутнювачі й можуть містити композицію, з якої вивільняється активний(активні) інгредієнт(інгредієнти) винятково або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково вповільненим способом. Приклади інкапсулюючих засобів, які можна застосовувати, включають полімерні речовини й воски.

Лікарські форми для місцевого й/або трансдермального введення сполуки, описаної в даному документі, можуть включати мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, аерозолі, інгаляційні препарати й/або пластирі. Як правило, активний інгредієнт змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем і/або будь-якими необхідними консервантами й/або буферами, які можуть знадобитися. Крім того, цей винахід охоплює застосування трансдермальних пластирів, які часто мають додаткову перевагу у вигляді забезпечення контрольованої доставки активного інгредієнта в організм. Такі лікарські форми можуть бути отримані, наприклад, шляхом розчинення й/або диспергування активного інгредієнта у відповідному середовищі. У якості альтернативи або на додаток, швидкість можна контролювати шляхом забезпечення мембрани, що контролює швидкість, і/або шляхом диспергування активного інгредієнта в полімерній матриці й/або гелі.

Внутрішньокірні композиції можна вводити за допомогою обладнань, які обмежують глибину ефективного проникнення голки в шкіру. У якості альтернативи або на додаток, звичайні шприци можна використовувати в класичній пробі Манту при внутрішньокірному введенні. Придатним є обладнання безголкового упорскування, за допомогою якого рідкі склади доставляються в дерму за допомогою безголкового обладнання для ін'єкцій і/або за допомогою голки, якою проколюють роговий шар і яка забезпечує досягаючий дерми струмінь. Придатними є балістичні обладнання для доставки порошку/часток, у яких застосовується стиснений газ для прискорення проникнення сполуки в порошковій формі через зовнішні шари шкіри в дерму.

Склади, що підходять для місцевого введення, включають без обмеження рідкі й/або напіврідкі препарати, такі як лініменти, лосьйони, емульсії типу олія-в-воді й/або вода-в-олії, такі як креми, мазі, і/або пасти, і/або розчини, і/або суспензії. Склади, що вводяться місцевим шляхом, можуть містити, наприклад, від приблизно 1 % до приблизно 10 % (вага/вага) активного інгредієнта, хоча концентрація активного інгредієнта може досягати межі розчинності активного інгредієнта в розчиннику. Склади для місцевого введення можуть додатково містити один або кілька додаткових інгредієнтів, описаних у даному документі.

Фармацевтична композиція, описана в даному документі, може бути отримана, упакована й/або продаватися у вигляді складу, що підходить для легеневого введення через ротову порожнину. Такий склад може містити сухі частки, які містять активний інгредієнт і які мають діаметр у діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 7 нанометрів або від приблизно 1 до приблизно 6 нанометрів. Такі композиції зручні у формі сухих порошків для введення із застосуванням обладнання, що містить резервуар для сухого порошку, у який може бути спрямований потік газу-витіснювача для диспергування порошку, і/або із застосуванням самохідного диспергуючого розчинник/порошок контейнера, такого як обладнання, що містить активний інгредієнт, розчинений і/або суспендований у низькокиплячому газі-витіснювачі, у герметичному контейнері. Такі порошки містять частки, при цьому щонайменше 98 % часток за вагою мають діаметр більше 0,5 нанометра, і щонайменше 95 % часток за кількістю мають діаметр менше 7 нанометрів. У якості альтернативи, щонайменше 95 % часток за вагою мають діаметр більше 1 нанометра, і щонайменше 90 % часток за кількістю мають діаметр менше 6 нанометрів. Композиції у вигляді сухого порошку можуть містити твердий тонкоподрібнений порошковий розріджувач, такий як цукор, і їх з метою зручності одержують у формі з одиничною дозою.

Низькокиплячі газу-витіснювачі, як правило, включають рідкі газу-витіснювачі із точкою кипіння нижче 65 °F при атмосферному тиску. Як правило, газ-витіснювач може становити 50-99,9 % (вага/вага) композиції, а активний інгредієнт може становити 0,1-20 % (вага/вага) композиції. Газ-витіснювач може додатково містити додаткові інгредієнти, такі як рідку неіонну й/або тверду аніонну поверхнево-активну речовину й/або твердий розріджувач (який може мати розмір часток того ж порядку, що й частки, що містять активний інгредієнт).

В описаних у даному документі фармацевтичних композиціях, складених для легеневої доставки, активний інгредієнт може забезпечуватися у формі крапель розчину й/або суспензії. Такі склади можуть бути отримані, упаковані й/або продаватися у вигляді водних і/або розведених спиртових розчинів і/або суспензій, необов'язково стерильних, які містять активний інгредієнт, і їх можна зручно вводити із застосуванням будь-якого обладнання для розпилення й/або розбризкування. Такі склади можуть додатково містити один або декілька додаткових інгредієнтів, у тому числі без обмеження ароматизатор, такий як сахарин натрію, ефірна олія, буферна речовина, поверхнево-активна речовина й/або консервант, такий як метилгідроксibenзоат. Краплі, одержувані цим шляхом уведення, можуть мати середній діаметр у діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів.

Склади, описані в даному документі як придатні для легеневої доставки, придатні для інтраназальної доставки фармацевтичної композиції, описаної в даному документі. Іншим складом, який підходить для інтраназального введення, є грубозернистий порошок, який містить активний інгредієнт, і має середній розмір часток від приблизно 0,2 до 500 мікрометрів. Такий склад уводять шляхом швидкої інгаляції через носовий хід з контейнера з порошком, який тримають близько до ніздрів.

Склади для назального введення можуть містити, наприклад, від приблизно всього лише 0,1 % (вага/вага) до не менше 100 % (вага/вага) активного інгредієнта, і можуть містити один або кілька додаткових інгредієнтів, описаних у даному документі. Фармацевтична композиція, описана в даному документі, може бути отримана, упакована й/або продаватися у вигляді складу для булального введення. Такі склади, наприклад, можуть мати форму таблеток і/або пастилок, отриманих за допомогою традиційних способів, і можуть містити, наприклад, 0,1-20 % (вага/вага) активного інгредієнта, при цьому залишок містить перорально розчинну й/або, що розпадається композицію й необов'язково один або кілька додаткових інгредієнтів, описаних у даному документі. У якості альтернативи, склади для булального введення можуть передбачати порошок і/або, розпорошуваний й/або, розприскуваний розчин і/або суспензію, що містять активний інгредієнт. Такі порошкові, розпорошуваний й/або розприскуваний склади при диспергуванні можуть характеризуватися середнім розміром часток і/або крапель в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів, і вони можуть додатково містити один або кілька додаткових інгредієнтів, описаних у даному документі.

Фармацевтична композиція, описана в даному документі, може бути отримана, упакована й/або продаватися у вигляді складу для очного введення. Такі склади, наприклад, можуть мати форму очних крапель, наприклад, можуть мати форму очних крапель, наприклад, 0,1-0,1/1,0 % (вага/вага) розчину й/або суспензії активного інгредієнта у водному або масляному рідкому носії або наповнювачі. Такі краплі можуть додатково містити буферні речовини, солі й/або один або декілька інших додаткових інгредієнтів, описаних у даному документі. Інші придатні склади, що вводяться очним шляхом, включають склади, які містять активний інгредієнт у мікрокристалічній

формі й/або у формі ліпосомального препарату. Вушні краплі й/або очні краплі також охоплюються обсягом даного винаходу.

Хоча описи фармацевтичних композицій, передбачених у даному документі, в основному спрямовані на фармацевтичні композиції, які підходять для введення людям, фахівцям в даній області буде зрозуміло, що такі композиції звичайно підходять для введення тваринам усіх видів. Модифікація придатних для введення людям фармацевтичних композицій для того, щоб зробити дані композиції придатними для введення різним тваринам, добре зрозуміла, і рядовий ветеринарний фармаколог зможе розробити й/або виконати таку модифікацію за допомогою рутинного експерименту.

Сполуки, передбачені в даному документі, як правило, складають у дозованій одиничній формі для зручності введення й однорідності дозування. Однак слід розуміти, що загальне добове приймання композицій, описаних у даному документі, буде визначатися лікарем з медичної точки зору. Конкретний терапевтично ефективний рівень дози для будь-якого конкретного суб'єкта або організму буде залежати від ряду факторів, у тому числі від захворювання, що підлягає лікуванню, і тяжкості порушення; активності конкретного використовуваного активного інгредієнта; конкретної використовуваної композиції; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі й раціону суб'єкта; часу введення, шляху введення й швидкості виведення конкретного використовуваного активного інгредієнта; тривалості лікування; лікарських засобів, використовуваних у комбінації або разом з конкретним використовуваним активним інгредієнтом; і подібних факторів, добре відомих у медичних областях.

Сполуки й композиції, передбачені в даному документі, можна вводити будь-яким шляхом, у тому числі ентеральним (наприклад, пероральним), парентеральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньоартеріальним, інтрамедулярним, інтратекальним, підшкірним, інтравентрикулярним, трансдермальним, внутрішньошкірним, ректальним, внутрішньовагінальним, внутрішньоочеревинним, місцевим (у вигляді порошків, мазей, кремів й/або крапель), черезслизовим, назальним, букальним, під'язичним; за допомогою внутрішньотрахеального уливання, бронхіального уливання й/або інгаляції й/або у вигляді перорального розпилення, назального розпилення й/або аерозолі. Конкретними передбаченими шляхами є пероральне введення, внутрішньовенне введення (наприклад, системна внутрішньовенна ін'єкція), введення в конкретну область за допомогою кровопостачання й/або лімфопостачання й/або безпосереднє введення в уражену ділянку. У цілому найбільш придатний шлях введення буде залежати від ряду факторів, у тому числі від природи засобу (наприклад, від його стабільності в середовищі шлунково-кишкового тракту) й/або від стану суб'єкта (наприклад, від того, чи здатний суб'єкт переносити пероральне введення). У певних варіантах здійснення сполука або фармацевтична композиція, описані в даному документі, підходять для місцевого введення в око суб'єкта.

Точна кількість сполуки, необхідна для досягнення ефективної кількості, буде варіювати від суб'єкта до суб'єкта залежно від, наприклад, виду, віку й загального стану суб'єкта, тяжкості побічних ефектів або порушення, особливостей конкретної сполуки, способу введення й т.п. Необхідне дозування можна доставляти три рази на добу, два рази на добу, один раз на добу, через добу, кожні три доби, щотижня, через два тижні, кожні три тижні або кожні чотири тижні. У певних варіантах здійснення необхідне дозування можна доставляти за допомогою декількох уведень (наприклад, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти або більше уведень). Ефективна кількість може бути включена в однократну дозу (наприклад, однократну пероральну дозу) або в багаторазові дози (наприклад, багаторазові пероральні дози). У певних варіантах здійснення, якщо багаторазові дози вводять суб'єктові або наносять на тканину або клітину, то будь-які дві дози з багаторазових доз включають різні або практично однакові кількості сполуки, описаної в даному документі. У певних варіантах здійснення, якщо багаторазові дози вводять суб'єктові або наносять на тканину або клітину, то частота введення багаторазових доз суб'єктові або нанесення багаторазових доз на тканину або клітину становить три дози на добу, дві дози на добу, одна доза на добу, одна доза через добу, одна доза кожні три доби, одна доза щотижня, одна доза кожні два тижні, одна доза кожні три тижні або одна доза кожні чотири тижні. У певних варіантах здійснення частота введення багаторазових доз суб'єктові або нанесення багаторазових доз на тканину або клітину становить одну дозу на добу. У певних варіантах здійснення частота введення багаторазових доз суб'єктові або нанесення багаторазових доз на тканину або клітину становить дві дози на добу. У певних варіантах здійснення частота введення багаторазових доз суб'єктові або нанесення багаторазових доз на тканину або клітину становить три дози на добу. У певних варіантах здійснення, якщо багаторазові дози вводять

суб'єктові або наносять на тканину або клітину, то тривалість між першою дозою й останньою дозою з багаторазових доз становить одну добу, дві доби, чотири доби, один тиждень, два тижні, три тижні, один місяць, два місяці, три місяці, чотири місяці, шість місяців, дев'ять місяців, один рік, два роки, три роки, чотири роки, п'ять років, сім років, десять років, п'ятнадцять років, двадцять років або все життя суб'єкта, тканини або клітини. У певних варіантах здійснення тривалість між першою дозою й останньою дозою з багаторазових доз становить три місяці, шість місяців або один рік. У певних варіантах здійснення тривалість між першою дозою й останньою дозою з багаторазових доз становить усе життя суб'єкта, тканини або клітини. У певних варіантах здійснення доза (наприклад, одноразова доза або будь-яка доза з багаторазових доз), описана в даному документі, включає незалежно від 0,1 мкг до 1 мкг, від 0,001 мг до 0,01 мг, від 0,01 мг до 0,1 мг, від 0,1 мг до 1 мг, від 1 мг до 3 мг, від 3 мг до 10 мг, від 10 мг до 30 мг, від 30 мг до 100 мг, від 100 мг до 300 мг, від 300 мг до 1000 мг або від 1 г до 10 г включно сполуки, описаної в даному документі. У певних варіантах здійснення доза, описана в даному документі, включає незалежно від 1 мг до 3 мг включно сполуки, описаної в даному документі. У певних варіантах здійснення доза, описана в даному документі, включає незалежно від 3 мг до 10 мг включно сполуки, описаної в даному документі. У певних варіантах здійснення доза, описана в даному документі, включає незалежно від 10 мг до 30 мг включно сполуки, описаної в даному документі. У певних варіантах здійснення доза, описана в даному документі, включає незалежно від 30 мг до 100 мг включно сполуки, описаної в даному документі.

У певних варіантах здійснення ефективна кількість сполуки для введення один або кілька разів на добу дорослій людині вагою 70 кг може містити від приблизно 0,0001 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 0,0001 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 0,0001 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг або від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг сполуки на одиничну лікарську форму.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, можуть мати рівні дозування, достатні для доставки від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, переважно від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 40 мг/кг, переважно від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 30 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг і більш переважно від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг ваги тіла суб'єкта на добу один або кілька разів на добу для одержання необхідного терапевтичного й/або профілактичного ефекту.

Слід розуміти, що діапазони доз, описані в даному документі, представляють рекомендацію із введення передбачених фармацевтичних композицій дорослому. Кількість, що підлягає введенню, наприклад, дитині або підліткові, може бути визначена медичним працівником або фахівцем у даній області й може бути нижча або така ж, як уводиться дорослому.

Також слід розуміти, що сполука або композиція, описані в даному документі, можуть уводитися в комбінації з одним або декількома додатковими фармацевтичними засобами (наприклад, терапевтично й/або профілактично активними засобами). Сполуки або композиції можуть уводитися в комбінації з додатковими фармацевтичними засобами, які поліпшують їхню активність (наприклад, активність (наприклад, дієвість і/або ефективність) у лікуванні захворювання у суб'єкта, який цього потребує, у попередженні захворювання у суб'єкта, який цього потребує, у зниженні ризику розвитку захворювання у суб'єкта, який цього потребує, в інгібуванні реплікації вірусу, у знищенні вірусу, в інгібуванні активності бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в клітині, в інгібуванні активності бромодомена в суб'єкта або в клітині, в інгібуванні зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта або в клітині, у модулюванні (наприклад, інгібуванні) транскрипційної елонгації, у модулюванні (наприклад, інгібуванні) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком у суб'єкта або в клітині, в індукуванні апоптозу клітини, в індукуванні апоптозу в суб'єкта або в індукуванні блокування G1 у суб'єкта або в клітині), біодоступність і/або безпеку, знижують стійкість до лікарського засобу, знижують і/або модифікують їхній метаболізм, пригнічують їхнє виведення й/або модифікують їхній розподіл в організмі суб'єкта. Також слід розуміти, що за допомогою використовуваної терапії може досягатися необхідний ефект у відношенні того ж порушення, і/або з її допомогою можуть досягатися різні ефекти. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція, описана в даному документі, яка включає сполуку, описану в даному документі, і додатковий фармацевтичний засіб, демонструє синергічний ефект, який

відсутній у фармацевтичній композиції, яка включає одне із сполуки й додаткового фармацевтичного засобу, а не обидва.

Сполука або композиція можуть вводитися одночасно, до або після одного або декількох додаткових фармацевтичних засобів, які можуть бути придатні у вигляді, наприклад, комбінованих терапій. Фармацевтичні засоби включають терапевтично активні засоби. Фармацевтичні засоби також включають профілактично активні засоби. Фармацевтичні засоби включають малі органічні молекули, такі як лікарські сполуки (наприклад, сполуки схвалені для застосування людиною або для ветеринарного застосування Управлінням по контролю над харчовими продуктами й лікарськими засобами США згідно зі зводом федеральних нормативних актів (CFR)), пептиди, білки, вуглеводи, моносахариди, олігосахариди, полісахариди, нуклеопротейни, мукопротейни, ліпопротейни, синтетичні поліпептиди або білки, малі молекули, пов'язані з білками, глікопротейни, стероїди, нуклеїнові кислоти, ДНК, РНК, нуклеотиди, нуклеозиди, оліонуклеотиди, антизначенні оліонуклеотиди, ліпіди, гормони, вітаміни й клітини. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є фармацевтичним засобом, придатним для лікування й/або попередження захворювання, описаного в даному документі. Кожний додатковий фармацевтичний засіб може вводитися при дозі й/або за тимчасовою схемою, обумовленими для цього фармацевтичного засобу. Додаткові фармацевтичні засоби також можуть вводитися разом один з одним і/або зі сполукою або композицією, описаними в даному документі, в однократній дозі або можуть вводитися окремо в різних дозах. Для конкретної комбінації, використовуваної в режимі, слід враховувати сумісність сполуки, описаної в даному документі, з додатковим(додатковими) фармацевтичним(фармацевтичними) засобом(засобами) і/або необхідний терапевтичний і/або профілактичний ефект, що досягається. У цілому передбачається, що додатковий(додаткові) фармацевтичний(фармацевтичні) засіб(засоби), використовуваний(використовувані) у комбінації, будуть використовуватися при рівнях, які не перевищують рівні, при яких вони використовуються окремо. У деяких варіантах здійснення рівні, використовувані в комбінації, будуть перевищувати рівні, застосовувані окремо.

Додаткові фармацевтичні засоби включають без обмеження антипроліферативні засоби, протиракові засоби, антиангіогенні засоби, протизапальні засоби, імуносупресанти, протибактеріальні засоби, противірусні засоби, серцево-судинні засоби, що знижують рівень холестерину засоби, протидіабетичні засоби, протіалергійні засоби, контрацептивні засоби й болезаспокійливі засоби. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є антипроліферативний засіб. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є протираковий засіб. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є протилейкозний засіб. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є ABITREXATE (метотрексат), ADE, Adriamycin RDF (доксорубіцина гідрохлорид), амбохлорин (хлорамбуцил), ARRANON (неларабін), ARZERRA (офатумумаб), BOSULIF (босутиніб), BUSULFEX (бусульфан), CAMPATH (алемтузумаб), CERUBIDINE (даунорубіцина гідрохлорид), CLAFEN (циклофосфамід), CLOFAREX (клофарабін), CLOLAR (клофарабін), CVP, CYTOSAR-U (цитарабін), CYTOXAN (циклофосфамід), ERWINAZE (аспарагіназа *Erwinia chrysanthemi*), FLUDARA (флударабіна фосфат), FOLEX (метотрексат), FOLEX PFS (метотрексат), GAZYVA (обінутузумаб), GLEEVEC (імаїніба мезилат), Hyper-CVAD, ICLUSIG (понатиніба гідрохлорид), IMBRUVICA (ібрутиніб), LEUKERAN (хлорамбуцил), LINFOLIZIN (хлорамбуцил), MARQIBO (ліпосома з вінкрістіном сульфатом), METHOTREXATE LPF (метотрексат), MEXATE (метотрексат), MEXATE-AQ (метотрексат), мітоксантрона гідрохлорид, MUSTARGEN (мехлоретаміна гідрохлорид), MYLERAN (бусульфан), NEOSAR (циклофосфамід), ONCASPAR (пегаспаргаза), PURINETHOL (меркаптопурин), PURIXAN (меркаптопурин), рубидоміцин (даунорубіцина гідрохлорид), SPRYCEL (дазатиніб), SYNRIPO (омацетаксина мепесукцинат), TARABINE PFS (цитарабін), TASIGNA (нілотиніб), TREANDA (бендамустина гідрохлорид), TRISENOX (триоксид миш'яку), VINCASAR PFS (вінкрістіна сульфат), ZYDELIG (іделалізіб) або їх комбінація. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є протилімфомний засіб. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є ABITREXATE (метотрексат), ABVD, ABVE, ABVE-PC, ADCETRIS (брентуксимаб ведотин), ADRIAMYCIN PFS (доксорубіцина гідрохлорид), ADRIAMYCIN RDF (доксорубіцина гідрохлорид), AMBOCHLORIN (хлорамбуцил), AMBOCLORIN (хлорамбуцил), ARRANON (неларабін), BEACOPP, BECENUM (кармустин), BELEODAQ (беліностат), BEXXAR (тозитумумаб і мічений йодом I 131 тозитумумаб), BICNU (кармустин), BLENOXANE (блеоміцин), CARMUBRIS (кармустин), CHOP, CLAFEN (циклофосфамід), COPP, COPP-ABV, CVP, CYTOXAN (циклофосфамід), DEPOCYT (ліпосомальний цитарабін), DTIC-DOME (дакарбазин), EPOCH, FOLEX (метотрексат), FOLEX PFS (метотрексат), FOLOTYN

(пралатрексат), HYPER-CVAD, ICE, IMBRUVICA (ібрутиніб), INTRON A (рекомбінантний інтерферон альфа-2b), ISTODAX (ромідепсин), LEUKERAN (хлорамбуцил), LINFOLIZIN (хлорамбуцил), ломустин, MATULANE (прокарбазина гідрохлорид), METHOTREXATE LPF (метотрексат), MEXATE (метотрексат), MEXATE-AQ (метотрексат), MOPP, MOZOBIL (плериксафор), MUSTARGEN (мехлоретаміна гідрохлорид), NEOSAR (циклофосфамід), OEPA, ONTAK (денілейкіна діфтитокс), OPPA, R-CHOP, REVLIMID (леналідомід), RITUXAN (ритуксимаб), STANFORD V, TREANDA (бендамустина гідрохлорид), VAMP, VELBAN (вінбластіна сульфат), VELCADE (бортезоміб), VELSAR (вінбалстіна сульфат), VINCASAR PFS (вінкрістіна сульфат), ZEVALIN (ібритумомаб тіуксетан), ZOLINZA (воріностат), ZYDELIG (іделалізіб) або їх комбінація. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є REVLIMID (леналідомід), DACOGEN (децитабін), VIDAZA (азацитидін), CYTOSAR-U (цитарабін), IDAMYCIN (ідарубіцин), CERUBIDINE (даунорубіцин), LEUKERAN (хлорамбуцил), NEOSAR (циклофосфамід), FLUDARA (флударабін), LEUSTATIN (кладрибін) або їх комбінація. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є ABITREXATE (метотрексат), ABRAXANE (склад на основі стабілізованого альбуміном нанодисперсного паклітаксела), AC, AC-T, ADE, ADRIAMYCIN PFS (доксорубіцина гідрохлорид), ADRUCIL (фторурацил), AFINITOR (евееролімус), AFINITOR DISPERZ (евееролімус), ALDARA (іміквімод), ALIMTA (пеметрексед динатрія), AREDIA (памідронат динатрія), ARIMIDEX (анастрозол), AROMASIN (ексеместан), AVASTIN (бевацизумаб), BECENUM (кармустин), BEP, BICNU (кармустин), BLENOXANE (блеоміцин), CAF, CAMPTOSAR (іринотекана гідрохлорид), CAPOX, CAPRELSA (вандетаніб), CARBOPLATIN-TAXOL, CARMUBRIS (кармустин), CASODEX (бікалутамід), CEENU (ломустин), CERUBIDINE (даунорубіцина гідрохлорид), CERVARIX (рекомбінантна бівалентна вакцина проти HPV), CLAFEN (циклофосфамід), CMF, COMETRIQ (кабозантиніб-s-малат), COSMEGEN (дактиноміцин), CYFOS (іфосфамід), CYRAMZA (рамуцирумаб), CYTOSAR-U (цитарабін), CYTOXAN (циклофосфамід), DACOGEN (децитабін), DEGARELIX, DOXIL (ліпосома з доксорубіцином гідрохлоридом), DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE, DOX-SL (ліпосома з доксорубіцином гідрохлоридом), DTIC-DOME (дакарбазин), EFUDEX (фторурацил), ELLENCE (епірубіцина гідрохлорид), ELOXATIN (оксалиплатин), ERBITUX (цетуксимаб), ERIVEDGE (вісмодегіб), ETOPOPHOS (етопозида фосфат), EVACET (ліпосома з доксорубіцином гідрохлоридом), FARESTON (тореміфен), FASLODEX (фулвестрант), FEC, FEMARA (летрозол), FLUOROPLEX (фторурацил), FOLEX (метотрексат), FOLEX PFS (метотрексат), FOLFIRI, FOLFIRI-BEVACIZUMAB, FOLFIRI-CETUXIMAB, FOLFIRINOX, FOLFOX, FU-LV, GARDASIL (рекомбінантна чотиривалентна вакцина проти вірусу папіломи людини (HPV)), GEMCITABINE-CISPLATIN, GEMCITABINE-OXALIPLATIN, GEMZAR (гемцитабіна гідрохлорид), GILOTRIF (афатиніба дималеат), GLEEVEC (іматиніба мезилат), GLIADEL (імплант із кармустином), GLIADEL WAFER (імплант із кармустином), HERCEPTIN (трастузумаб), HYCAMTIN (топотекана гідрохлорид), IFEX (іфосфамід), IFOSFAMIDUM (іфосфамід), INLYTA (акситиніб), INTRON A (рекомбінантний інтерферон альфа-2b), IRESSA (гефітиніб), IXEMPRA (іксабепілон), JAKAFI (руксолітиніба фосфат), JEVTANA (кабазітаксел), KADCYLA (адотрастузумаб емтанзин), KEYTRUDA (пембролізумаб), KYPROLIS (карфілзоміб), LIPODOX (ліпосома з доксорубіцином гідрохлоридом), LUPRON (лейпроліда ацетат), LUPRON DEPOT (лейпроліда ацетат), LUPRON DEPOT-3 MONTH (лейпроліда ацетат), LUPRON DEPOT-4 MONTH (лейпроліда ацетат), LUPRON DEPOT-PED (лейпроліда ацетат), MEGACE (мегестрола ацетат), MEKINIST (траметиніб), METHAZOLASTONE (темозоломід), METHOTREXATE LPF (метотрксат), MEXATE (метотрксат), MEXATE-AQ (метотрксат), MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE, MITOZYTREX (мітоміцин с), MOZOBIL (плериксафор), MUSTARGEN (мехлоретаміна гідрохлорид), MUTAMYCIN (мітоміцин с), MYLOSAR (азацитидін), NAVELBINE (вінорелбіна тартрат), NEOSAR (циклофосфамід), NEXAVAR (сорафеніба тозилат), NOLVADEX (тамоксифена цитрат), NOVALDEX (тамоксифена цитрат), OFF, PAD, PARAPLAT (карбоплатин), PARAPLATIN (карбоплатин), PEG-INTRON (пегінтреферон альфа-2b), PEMETREXED DISODIUM, PERJETA (пертузумаб), PLATINOL (цисплатин), PLATINOL-AQ (цисплатин), POMALYST (помалідомід), преднізон, PROLEUKIN (алдеслейкін), PROLIA (денозумаб), PROVENGE (сіпулейцел-т), REVLIMID (леналідомід), RUBIDOMYCIN (даунорубіцина гідрохлорид), SPRYCEL (дазатиніб), STIVARGA (регорафеніб), SUTENT (сунітиніба малат), SYLATRON (пегінтреферон альфа-2b), SYLVANT (сіптуксимаб), SYNOVIR (талідомід), TAC, TAFINLAR (дабрафеніб), TARABINE PFS (цитарабін), TAR^{CE}EVA (ерлотиніба гідрохлорид), TASIGNA (нілотиніба), TAXOL (паклітаксел), TAXOTERE (доцетаксел), TEMODAR (темозоломід), THALOMID (талідомід), TOPOSAR (етопозид), TORISEL (темсиролімус), TPF, TRISENOX (триоксид миш'яку), TYKER^B (лапатиніба дитозилат), VECTIBIX (панітумумаб), VEIP, VELBAN (вінбластіна сульфат), VELCADE

(бортезоміб), VELSAR (вінбластіна сульфат), VEPESID (етопозид), VIADUR (лейпроліда ацетат), VIDAZA (азацитидін), VINCASAR PFS (вінкрістіна сульфат), VOTRIENT (пазопаніба гідрохлорид), WELLCOVORIN (лейковорин кальцію), XALKORI (крізотиніб), XELODA (капекитабін), XELOX, XGEVA (денозумаб), XOFIGO (радію 223 дихлорид), XTANDI (ензалутамід), YERVOY (ініліумаб), ZALTRAP (зівафліберцепт), ZELBORAF (вемурафеніб), ZOLADEX (гозереліна ацетат), ZOMETA (золендроновна кислота), ZYKADIA (церитиніб), ZYTIGA (абіратерона ацетат) або їх комбінація. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є противірусний засіб. У певних варіантах здійснення додатковим фармацевтичним засобом є засіб, що зв'язує бромодомєнвмісний білок. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєн. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєнвмісний білок, або його інгібітор. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєн, або його інгібітор. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб обраний із групи, яка складається з епігенетичних або транскрипційних модуляторів (наприклад, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів гістондеацетилази (інгібіторів HDAC), інгібіторів лізинметилтрансферази), антимітотичних лікарських засобів (наприклад, таксанів і алкалоїдів барвінку), модуляторів рецепторів гормонів (наприклад, модуляторів естрогенових рецепторів і модуляторів андрогенових рецепторів), інгібіторів шляху передачі сигналу в клітині (наприклад, інгібіторів тирозинкінази), модуляторів стабільності білка (наприклад, інгібіторів протеасом), інгібіторів Hsp90, глюкокортикоїдів, повністю транс-ретиноєвих кислот і інших засобів, які сприяють диференціюванню. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, або фармацевтичні композиції можна вводити в комбінації із протираковою терапією, у тому числі без обмеження хірургічним втручанням, променевою терапією, трансплантацією (наприклад, трансплантацією стовбурних клітин, трансплантацією кісткового мозку), імунотерапією, противірусним засобом. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєнвмісний білок. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєн. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєнвмісний білок, або його інгібітор. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб є засобом, що зв'язує бромодомєн, або його інгібітор. У певних варіантах здійснення додатковий фармацевтичний засіб обраний із групи, яка складається з епігенетичних або транскрипційних модуляторів (наприклад, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів гістондеацетилази (інгібіторів HDAC), інгібіторів лізинметилтрансферази), антимітотичних лікарських засобів (наприклад, таксанів і алкалоїдів барвінку), модуляторів рецепторів гормонів (наприклад, модуляторів естрогенових рецепторів і модуляторів андрогенових рецепторів), інгібіторів шляху передачі сигналу в клітині (наприклад, інгібіторів тирозинкінази), модуляторів стабільності білка (наприклад, інгібіторів протеасом), інгібіторів Hsp90, глюкокортикоїдів, повністю транс-ретиноєвих кислот і інших засобів, які сприяють диференціюванню. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, або фармацевтичні композиції можна вводити в комбінації із протираковою терапією, у тому числі без обмеження хірургічним втручанням, променевою терапією й хіміотерапією.

Також даний винахід охоплює набори (наприклад, фармацевтичні пакети). Передбачені набори можуть містити фармацевтичну композицію або сполуки, описані в даному документі, і контейнер (наприклад, флакон, ампулу, пляшку, шприц і/або впакування з дозатором або інший придатний контейнер). У деяких варіантах здійснення передбачені набори необов'язково додатково можуть включати другий контейнер, що містить фармацевтичний наповнювач для розведення або суспендування фармацевтичної композиції або сполуки, описаних у даному документі. У деяких варіантах здійснення описані в даному документі фармацевтична композиція або сполука, передбачені в першому контейнері й у другому контейнері, поєднують із утворенням однієї одиничної лікарської форми.

Таким чином, в одному аспекті передбачені набори, що включають перший контейнер, який містить сполуку, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, гідрат, поліморф, співкристал, таутомер, стереоізомер, мічене ізотопом похідне або проліки, або фармацевтичну композицію на її основі. У певних варіантах здійснення набори придатні для лікування й/або попередження захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори придатні для лікування захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори придатні для зниження ризику

розвитку захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори придатні для чоловічої контрацепції. У певних варіантах здійснення набори придатні для інгібування утворення сперматозоїдів. У певних варіантах здійснення набори придатні для інгібування реплікації вірусу. У певних варіантах здійснення набори придатні для знищення вірусу. У певних варіантах здійснення набори придатні для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори придатні для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодомена в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори придатні для інгібування зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори придатні для модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори придатні для модулювання (наприклад, пригнічення або інгібування) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори придатні для індукування апоптоза клітини. У певних варіантах здійснення набори придатні для індукування апоптоза в суб'єкта. У певних варіантах здійснення набори придатні для індукування блокування G1 у суб'єкта або в клітині.

У певних варіантах здійснення набори придатні для скринінга бібліотеки сполук для ідентифікації сполуки, яка застосовується в способі за даним винаходом.

У певних варіантах здійснення набір, описаний у даному документі, додатково включає інструкції із застосування набору, такі як інструкції із застосування набору в способі за даним винаходом (наприклад, інструкції із уведення сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, суб'єктові). Набір, описаний у даному документі, також може включати інформацію відповідно до вимог регулюючого відомства, такого як Управління по контролю над харчовими продуктами й лікарськими засобами США (FDA). У певних варіантах здійснення інформація, включена в набори, є інструкцією з медичного застосування препарату. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для лікування й/або попередження захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для лікування захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для попередження захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для зниження ризику розвитку захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для чоловічої контрацепції. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для інгібування реплікації вірусу. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для знищення вірусу. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодомена в суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для інгібування зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для модулювання (наприклад, пригнічення або інгібування) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для індукування апоптоза клітини in vitro. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для індукування апоптоза клітини в суб'єкта. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для індукування блокування G1 у суб'єкта або в клітині. У певних варіантах здійснення набори й інструкції передбачені для скринінга бібліотеки сполук для ідентифікації сполуки, яка застосовується в способі за даним винаходом. Набір, описаний у даному документі, може включати один або декілька додаткових фармацевтичних засобів, описаних у даному документі, у вигляді окремої композиції.

Способи лікування й шляхи застосування

У даному винаході передбачені способи лікування широкого спектра захворювань, таких як захворювання, асоційовані із бромодоменами, захворювання, асоційовані з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодоменів, захворювання, асоційовані із

бромодоменвмісними білками, і захворювання, асоційоване з активністю (наприклад, аберантною активністю) бромодоменвмісних білків. Ілюстративні захворювання включають без обмеження проліферативні захворювання, серцево-судинні захворювання, вірусні інфекції, фіброзні захворювання, неврологічні захворювання, метаболічні захворювання, ендокринні захворювання й променеву хворобу. У даному винаході також передбачені способи чоловічої контрацепції. У даному винаході також передбачені способи інгібування утворення сперматозоїдів. У даному винаході додатково передбачені способи інгібування активності (наприклад, аберантної активності, такої як підвищена активність) бромодомена або бромодоменвмісного білка, способи інгібування зв'язування бромодомена бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона), способи модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації, способи модулювання (наприклад, пригнічення або інгібування) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, способи індукування апоптозу й способи індукування блокування G1.

Регуляція генів в основному забезпечується за рахунок оборотного, нековалентного складання макромолекул. Передача сигналу РНК-полімеразі вимагає більш упорядковані білкові комплекси, просторово регульовані факторами складання, здатними інтерпретувати стани посттрансляційної модифікації хроматину. Епігенетичні зчитувачі є структурно різними білками, і кожний з епігенетичних зчитувачів має один або декілька еволюційно консервативних ефektorних модулів, які розпізнають ковалентні модифікації білків (наприклад, гістонів) або ДНК. ϵ -N-ацетилювання лізинових залишків (Kac) на гістонових хвостах асоційоване з відкритою структурою хроматину і його транскрипційною активацією. Контекстно-специфічне молекулярне розпізнавання ацетил-лізина в основному опосередковується бромодоменами.

Бромодоменвмісні білки представляють істотний біологічний інтерес як компоненти комплексів факторів транскрипції (наприклад, TBP (TATA-бокс єднальний білок)-асоційований фактор 1 (TAF1), CREB-єднальний білок (CBP або CREBBP), P300/CBP-асоційований фактор (PCAF) і Gcn5) і детермінанти епігенетичної пам'яті. Існує 41 людський білок, який містить у цілому 57 різних бромодоменів. Незважаючи на більші варіації послідовності, усі бромодомени мають консервативну складку, яка містить лівосторонній пучок з чотирьох альфа-спіралей (α_2 , α_4 , α_6 і α_8), зв'язаних різними петлевими областями (петлями ZA і BC), які визначають субстратну специфічність. Структури співкристалів з пептидними субстратами показали, що ацетил-лізин розпізнається центральною гідрофобною порожниною й зв'язується водневим зв'язком з аспарагіновим залишком, наявним у більшості бромодоменів. Представники сімейства білків, які містять бромодомен і екстратермінальний домен (BET) (наприклад, BRD2, BRD3, BRD4 і BRDT) характеризуються загальною доменною структурою, яка представляє собою два бромодомени на N-кінці, які демонструють високі рівні консервативності послідовності, і більш дивергентний домен рекрутування на C-кінці.

Недавні дослідження переконливо обґрунтували націлювання на BRD4 при раку. BRD4 функціонує із забезпеченням просування клітинного циклу, а нокдаун у культивованих ліній ракових клітин забезпечує блокування G1. BRD4 є важливим медіатором транскрипційної елонгації, функціуючи з рекрутуванням комплексу позитивного фактора транскрипційної елонгації (P-TEFb). Циклін-залежна кіназа-9, основний компонент P-TEFb, є встановленою мішенню при хронічному лімфоцитарному лейкозі, і недавно її зв'язали з с-Мус-залежною транскрипцією. Бромодомени, наявні в BRD4, рекрутують P-TEFb у мітотичні хромосоми, що приводить до підвищеної експресії генів, які забезпечують ріст. BRD4 залишається пов'язаним із сайтами початку транскрипції генів, експресованих у ході M/G1, але не виявляється в сайтах початку, які експресуються пізніше в клітинному циклі. Було показано, що нокдаун BRD4 у проліферуючих клітинах приводить до блокування G1 і апоптозу за рахунок рівнів, що знижуються, експресії генів, важливих для продовження мітозу й виживання.

Важливо відзначити, що BRD4 недавно був ідентифікований як компонент рекурентної хромосомної транслокації t(15;19) при агресивній формі плоскоклітинної карциноми людини. Такі транслокації експресують тандемні N-кінцеві бромодомени в BRD4 як химеру усередині однієї рамки зчитування з ядерним білком (NUT) у сім'янику, що генетично визначає карциному середньої лінії NUT (NMC). Функціональні дослідження на отриманих від пацієнта лініях клітин NMC установили важливу роль онкобілка BRD4-NUT у підтримці характерної переваги проліферації й блокування диференціювання при цьому злоякісному новоутворенні. Примітно, що РНК-сайленсінг експресії гена BRD4-NUT блокує проліферацію й забезпечує диференціювання плоских клітин з помітним збільшенням експресії цитокератина. Бромодомен також може пригнічувати Мус і інші транскрипційні фактори, такі як рецептор інтерлейкіна 7

(IL7R). Ці спостереження підкреслюють придатність і терапевтичний потенціал засобу, який зв'язує бромодоменвмісні білки, або його інгібітора.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодоменвмісного білка в суб'єкта.

5 В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодоменвмісного білка в біологічному зразку (наприклад, у клітині).

У певних варіантах здійснення бромодоменвмісним білком є бромодоменвмісний білок, описаний у даному документі (наприклад, білок BET, такий як BRD2, BRD3, BRD4 або BRDT). У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) інгібується за допомогою описаних способів. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) інгібується за допомогою описаних способів щонайменше на приблизно 1 %, щонайменше на приблизно 3 %, щонайменше на приблизно 10 %, щонайменше на приблизно 20 %, щонайменше на приблизно 30 %, щонайменше на приблизно 40 %, 15 щонайменше на приблизно 50 %, щонайменше на приблизно 60 %, щонайменше на приблизно 70 %, щонайменше на приблизно 80 %, щонайменше на приблизно 90 %, щонайменше на приблизно 95 % або щонайменше на приблизно 98 %. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) інгібується за допомогою описаних способів не більше ніж на приблизно 90 %, не більше ніж на приблизно 80 %, не більше ніж на приблизно 70 %, не більше ніж на приблизно 60 %, не більше ніж на 20 приблизно 50 %, не більше ніж на приблизно 40 %, не більше ніж на приблизно 30 %, не більше ніж на приблизно 20 %, не більше ніж на приблизно 10 %, не більше ніж на приблизно 3 % або 20 не більше ніж на приблизно 1 %. Комбінації вищевказаних діапазонів (наприклад, щонайменше приблизно 10 % і не більше ніж приблизно 50 %) також перебувають у межах обсягу даного винаходу. Також можливі інші діапазони. У деяких варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) селективно інгібується за допомогою описаних способів. У деяких варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) селективно інгібується за допомогою описаних способів у порівнянні з активністю кінази 30 (наприклад, MAP-кінази, кінази мітотичного веретена, ролю-кінази). В інших варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка в суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) неселективно інгібується за допомогою описаних способів. У певних варіантах здійснення рівень цитокіна й/або вивільнення гістаміна знижується за допомогою описаних способів.

У певних варіантах здійснення активністю бромодоменвмісного білка є аберантна активність бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення активністю бромодоменвмісного білка є підвищена активність бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення активність бромодоменвмісного білка знижується за допомогою способу за даним винаходом.

У певних варіантах здійснення суб'єктом є тварина. Тварина може бути будь-якої статі й може перебувати в будь-якій стадії розвитку. У певних варіантах здійснення суб'єкт має чоловічу стать. У певних варіантах здійснення суб'єкт має жіночу стать. У певних варіантах здійснення суб'єктом, описаним у даному документі, є людина. У певних варіантах здійснення суб'єктом, описаним у даному документі, є чоловік. У певних варіантах здійснення суб'єктом, описаним у даному документі, є жінка. У певних варіантах здійснення суб'єктом є людина з діагнозом захворювання, описаного в даному документі. У певних варіантах здійснення суб'єктом є людина з діагнозом перевищуючого норму ризику розвитку захворювання, описаного в даному документі. У певних варіантах здійснення суб'єктом є людина, що 45 приблизно має захворювання, описане в даному документі. У певних варіантах здійснення суб'єктом є відмінна від людини тварина. У певних варіантах здійснення суб'єктом є риба. У певних варіантах здійснення суб'єктом є ссавець. У певних варіантах здійснення суб'єктом є відмінний від людини ссавець. У певних варіантах здійснення суб'єктом є людина або відмінний від людини ссавець. У певних варіантах здійснення суб'єктом є свійська тварина, така як собака, кішка, корова, свиня, кінь, вівця або коза. У певних варіантах здійснення суб'єктом є тварина-компаньйон, така як собака або кішка. У певних варіантах здійснення суб'єктом є сільськогосподарська тварина, така як корова, свиня, кінь, вівця або коза. У певних варіантах здійснення суб'єктом є зоопаркова тварина. В іншому варіанті здійснення суб'єктом є лабораторна тварина, така як гризун (наприклад, миша, пацюк), собака, свиня або відмінний від людини примат. У певних варіантах здійснення твариною є створена методами генетичної інженерії тварина. У певних варіантах здійснення твариною є трансгенна тварина (наприклад, трансгенні миші й трансгенні свині).

У певних варіантах здійснення клітина, описана в даному документі, перебуває *in vitro*. У певних варіантах здійснення клітина перебуває *ex vivo*. У певних варіантах здійснення клітина перебуває *in vivo*.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодомена в суб'єкта.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування активності бромодомена в біологічному зразку (наприклад, у клітині).

У певних варіантах здійснення активністю бромодомена є аберантна активність бромодомена. У певних варіантах здійснення активністю бромодомена є підвищена активність бромодомена. У певних варіантах здійснення активність бромодомена знижується за допомогою способу за даним винаходом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування зв'язування бромодомена бромодоменовмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у суб'єкта.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування зв'язування бромодомена бромодоменовмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) у біологічному зразку (наприклад, у клітині).

У певних варіантах здійснення другий білок є білком з ацетил-лізиновим залишком. У певних варіантах здійснення другий білок не є бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення другий білок є гістоном. У певних варіантах здійснення гістон обраний із групи, яка складається з H1, H2A, H2B, H3, H4 і H5. У певних варіантах здійснення зв'язування бромодомена бромодоменовмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона) інгібується за допомогою описаних способів.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи модулювання (наприклад, інгібування) транскрипційної елонгації. У певних варіантах здійснення транскрипційна елонгація модулюється (наприклад, інгібується) за допомогою описаних способів.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи модулювання експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта.

В іншому аспекті даного винаходу передбачені способи модулювання експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у біологічному зразку (наприклад, у клітині).

У певних варіантах здійснення даного винаходу передбачені способи пригнічення або інгібування експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині). Без заглиблення в яку-небудь конкретну теорію, сполуки й фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути здатними перешкоджати зв'язуванню бромодоменовмісного білка із сайтом початку транскрипції гена. У певних варіантах здійснення сполуки й фармацевтичні композиції, описані в даному документі, перешкоджають розпізнаванню ацетил-лізина бромодоменом або бромодоменовмісним білком у ході експресії (наприклад, транскрипції) гена. У певних варіантах здійснення сполуки й фармацевтичні композиції, описані в даному документі, перешкоджають прикріпленню бромодоменовмісного білка до ацетильованого хроматину (наприклад, прикріпленню бромодомена бромодоменовмісного білка до ацетил-лізину в ацетильованому хроматині) у ході експресії (наприклад, транскрипції) гена. У певних варіантах здійснення експресія (наприклад, транскрипція) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) модулюється за допомогою описаних способів. У певних варіантах здійснення експресія (наприклад, транскрипція) гена, яка регулюється бромодоменовмісним білком, у суб'єкта або в біологічному зразку (наприклад, у клітині) пригнічується або інгібується за допомогою описаних способів. У певних варіантах здійснення ген, який регулюється бромодоменовмісним білком, є онкогеном.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів лікування захворювання у суб'єкта, який цього потребує, асоційованого із бромодоменовмісним білком. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з активністю бромодоменовмісного білка. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з аберантною активністю або підвищеною активністю бромодоменовмісного білка.

У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване із бромодоменом (наприклад, бромодоменом бромодоменовмісного білка). У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з активністю бромодомена. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з аберантною активністю або підвищеною активністю бромодомена. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з функцією (наприклад, порушенням функції) бромодомена.

У певних варіантах здійснення захворювання, описане в даному документі, обумовлюється активатором транскрипції. У певних варіантах здійснення активатор транскрипції є Мус. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з перегрупуванням NUT. У певних варіантах здійснення захворювання асоційоване з аберантною функцією Мус. У певних

варіантах здійснення захворювання асоційоване з рецептором інтерлейкіна 7 (IL7R).
У певних варіантах здійснення захворювання є проліферативним захворюванням (наприклад, проліферативним захворюванням, описаним в даному документі). У певних варіантах здійснення захворювання є рак (наприклад, рак, описаний у даному документі). У певних варіантах здійснення захворювання є рак легені. У певних варіантах здійснення захворювання є множинна мієлома. У певних варіантах здійснення захворювання є нейробластома. У певних варіантах здійснення захворювання є рак товстої кишки. У певних варіантах здійснення захворювання є рак яєчка. У певних варіантах здійснення захворювання є рак яєчника. У певних варіантах здійснення захворювання є рак легені (наприклад, дрібноклітинний рак легені або недрібноклітинний рак легені). У певних варіантах здійснення захворювання є серединна NUT-карцинома (наприклад, серединна NUT/BRD3-карцинома або серединна NUT/BRD4-карцинома). У певних варіантах здійснення захворювання є лейкоз. У певних варіантах здійснення захворювання є лейкоз змішаного походження (MLL). У певних варіантах здійснення захворювання є гострий мієлоцитарний лейкоз (AML), біфенотипічний В мієломоноцитарний лейкоз або еритролейкоз. У певних варіантах здійснення захворювання обране із групи, яка складається з лімфоми Беркитта, рака молочної залози, рака товстої кишки, нейробластоми, мультиформної гліобластоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу й плоскоклітинної карциноми.

У певних варіантах здійснення захворювання є доброякісне новоутворення (наприклад, доброякісне новоутворення, описане в даному документі).

У певних варіантах здійснення захворювання є запальне захворювання (наприклад, запальне захворювання, описане в даному документі). У певних варіантах здійснення захворювання є захворювання, яке включає запальну відповідь на інфекцію бактерії, вірусу, грибка, паразита й/або найпростішого. У певних варіантах здійснення захворювання обране із групи, яка складається з остеоартрита, гострої подагри, множинного склерозу, запального захворювання кишечника (наприклад, хвороби Крона й виразкового коліту), нейрозапалення, астми, хронічної обструктивної хвороби дихальних шляхів, пневмонії, міозиту, екземи, дерматиту, акне, целюліта, оклюзійної хвороби, тромбозу, алопеції, нефриту, васкуліта, ретиніту, увеїта, склериту, склерозуючого холангіта, гіпофізита, тироїдита, септичного шоку, синдрому системної запальної реакції (SIRS), синдром токсичного шоку, гострого враження легені, ARDS (синдрому гострої дихальної недостатності в дорослих), гострої ниркової недостатності, опіків, панкреатиту (наприклад, гострого панкреатиту), постхірургічних синдромів, саркоїдоза, реакцій Херксгеймера, енцефаліту, мієліту, менінгіту й малярії. У певних варіантах здійснення захворювання є гострий або хронічний панкреатит. У певних варіантах здійснення захворювання є опіки. У певних варіантах здійснення захворювання є запальне захворювання кишечника. У певних варіантах здійснення захворювання є нейрозапалення. У певних варіантах здійснення захворювання є сепсис або септичний синдром. У певних варіантах здійснення захворювання є реакція "трансплантат проти хазяїна" (GVHD).

У певних варіантах здійснення захворювання є аутоімунне захворювання (наприклад, аутоімунне захворювання, описане в даному документі). У певних варіантах здійснення захворювання є ревматоїдний артрит. У певних варіантах здійснення захворювання є псоріаз, системний червоний вовчак, вітіліго, бульозне захворювання шкіри.

У певних варіантах здійснення захворювання є серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення захворювання є атерогенез або атеросклероз. У певних варіантах здійснення захворювання є оклюзія стента артерії, серцева недостатність (наприклад, застійна серцева недостатність), захворювання коронарної артерії, міокардит, перикардит, захворювання серцевого клапана, стеноз, рестеноз, стеноз стента, стенокардія, інфаркт міокарда, гострі коронарні синдроми, шунтування коронарної артерії, процедура штучного кровообігу, ендотоксикоз, ішемічно-реперфузійне ушкодження, цереброваскулярна ішемія (інсульт), ниркове реперфузійне ушкодження, емболія (наприклад, легенева, ниркова, печінкова, шлунково-кишкова емболія або емболія периферичних артерій кінцівок) або ішемія міокарда.

У певних варіантах здійснення захворювання є вірусна інфекція. У певних варіантах здійснення захворювання є інфекція, викликана ДНК-вірусом. У певних варіантах здійснення захворювання є інфекція, викликана dsДНК-вірусом. У певних варіантах здійснення захворювання є інфекція, викликана ssДНК-вірусом. У певних варіантах здійснення

захворюванням є інфекція, викликана РНК-вірусом. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана dsРНК-вірусом. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана (+) ssРНК-вірусом. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана (-) ssРНК-вірусом. У певних варіантах здійснення

5 захворюванням є інфекція, викликана вірусом, який розмножуються за допомогою зворотної транскрипції (RT). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана ssРНК-RT-вірусом. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана dsDNA-RT-вірусом. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом імунodefіциту людини (HIV). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом синдрому набутого імунodefіциту (AIDS). У певних варіантах здійснення

10 захворюванням є інфекція, викликана вірусом папіломи людини (HPV). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом гепатиту С (HCV). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом герпеса (наприклад, вірусом простого герпеса (HSV)). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом

15 Ебола. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом важкого гострого респіраторного синдрому (SARS). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом грипу. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом грипу. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом грипу А. У певних варіантах здійснення захворюванням є грип людини (наприклад, грип людини, викликаний вірусом H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 або H10N7). У певних варіантах здійснення захворюванням є пташиний грип (наприклад, пташиний грип, викликаний вірусом H5N1 або H7N9). У певних варіантах здійснення захворюванням є свинячий грип (наприклад, свинячий грип, викликаний вірусом H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2, H2N3 або грипу С). У певних варіантах здійснення захворюванням є кінський грип (наприклад,

20 кінський грип, викликаний вірусом H7N7 або H3N8). У певних варіантах здійснення захворюванням є собачий грип (наприклад, собачий грип, викликаний вірусом H3N8). У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом грипу В. У певних варіантах здійснення захворюванням є інфекція, викликана вірусом грипу С. У певних варіантах здійснення захворюванням є лихоманка денге, геморагічна лихоманка денге (DHF), синдром шоку денге (DSS), гепатит А, гепатит В, гепатит D, гепатит Е, гепатит F, інфекція, викликана вірусом Коксаки А, інфекція, викликана вірусом Коксаки В, швидкоплинний вірусний гепатит, вірусний міокардит, інфекція, викликана вірусом парагрипу, інфекція викликана RS-вірусом (RSV) (наприклад, викликаний RSV бронхіоліт, викликана RSV пневмонія, характерна для дитячого й віку немовлят, інфекція, викликана RSV, і викликана RSV пневмонія в пацієнтів із серцево-легеневими порушеннями), інфекція, викликана вірусом кору, інфекція, викликана вірусом везикулярного стоматиту, інфекція, викликана вірусом сказу, японський енцефаліт, інфекція, викликана вірусом Хунін, інфекція, викликана цетомегаловірусом людини, інфекція, викликана Varicellovirus, інфекція, викликана цитомегаловірусом, інфекція, викликана Muromegalovirus, інфекція, викликана Proboscivirus, інфекція, викликана Roseolovirus, інфекція, викликана Lymphocryptovirus, інфекція, викликана Macavirus, інфекція, викликана PeRCavirus, інфекція, викликана Rhadinovirus, інфекція, викликана Poliovirus, інфекція, викликана вірусом "марбурзької хвороби", інфекція, викликана вірусом лихоманки Ласса, венесуельський енцефаліт коней, інфекція, викликана вірусом лихоманки долини Рифт, інфекція, викликана вірусом корейської геморагічної лихоманки, інфекція, викликана вірусом конго-кримської геморагічної лихоманки, енцефаліт, енцефаліт Сент-Луїс, хвороба Кьясанурського лісу, енцефаліт долини Муррея, кліщовий енцефаліт, енцефаліт Західного Ніла, жовта лихоманка, інфекція, викликана аденовірусом, інфекція, викликана поксивірусом, або вірусна інфекція в суб'єктів з імунними порушеннями.

У певних варіантах здійснення захворюванням є фіброзний стан. У певних варіантах здійснення захворюванням обране із групи, яка складається з ниркового фіброзу, післяопераційного звуження судин, келоїдного утворення, цирозу печінки, біліарного цирозу й фіброзу серця. У певних варіантах здійснення захворюванням є склеродермія. У певних варіантах здійснення захворюванням є ідіопатичний легеневий фіброз.

У певних варіантах здійснення захворюванням є ендокринне захворювання. У певних варіантах здійснення захворюванням є хвороба Адісона.

У певних варіантах здійснення захворюванням є неврологічне захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера).

У певних варіантах здійснення захворюванням є метаболічне захворювання. У певних варіантах здійснення захворюванням є діабет. У певних варіантах здійснення захворюванням є діабет І типу. У певних варіантах здійснення захворюванням є діабет ІІ типу або гістаційний

діабет. У певних варіантах здійснення захворюванням є ожиріння. У певних варіантах здійснення захворюванням є жирова дегенерація печінки (NASH або інше), кахексія, гіперхолестеринемія або порушення ліпідного обміну через регуляцію аполіпопротеїна A1 (APOA1).

5 У певних варіантах здійснення захворюванням є променева хвороба. У певних варіантах здійснення захворюванням є променеве ураження.

У певних варіантах здійснення захворюванням є гостре відторгнення трансплантованих органів або синдром мультиорганної дисфункції.

10 У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи попередження захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує.

У даному винаході передбачені способи зниження ризику розвитку захворювання, описаного в даному документі, у суб'єкта, який цього потребує.

У даному винаході передбачені способи чоловічої контрацепції в суб'єкта чоловічої статі, який цього потребує.

15 У ще одному аспекті даного винаходу передбачені способи інгібування утворення сперматозоїдів у суб'єкта, який цього потребує.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування реплікації вірусу. У певних варіантах здійснення реплікація вірусу інгібується за допомогою описаних способів *in vitro*. У певних варіантах здійснення вірус, описаний у даному документі, перебуває *ex vivo*. У певних варіантах здійснення вірус перебуває *in vivo*.

20 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів знищення вірусу. У певних варіантах здійснення вірус знищують за допомогою описаних способів.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування взаємодії між бромодомєнвмісним білком і регуляторним елементом імуноглобуліну (Ig) у суб'єкта.

25 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування взаємодії між бромодомєнвмісним білком і регуляторним елементом імуноглобуліну (Ig) у біологічному зразку (наприклад, у клітині).

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування апоптоза (наприклад, апоптоза ракової клітини) у клітині в суб'єкта.

30 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування апоптоза в клітині в біологічному зразку (наприклад, у клітині *in vitro*, раковій клітині).

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування блокування G1 у клітині в суб'єкта.

35 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів індукування блокування G1 у клітині в біологічному зразку.

У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають введення суб'єктові, який цього потребує, профілактично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають приведення в контакт біологічного зразка (наприклад, клітини) з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають приведення в контакт вірусу з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі.

45 В іншому аспекті даного винаходу передбачені сполуки, описані в даному документі, для застосування в способі за даним винаходом або для застосування у виготовленні лікарського препарату для застосування в способі або лікуванні, описаному в даному документі.

50 У ще одному аспекті даного винаходу передбачені фармацевтичні композиції, описані в даному документі, для застосування за даним винаходом або для застосування у виготовленні лікарського препарату для застосування в способі або лікуванні, описаному в даному документі.

Способи скринінга бібліотеки сполук

55 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів скринінга бібліотеки сполук і їх фармацевтично прийнятних солей для ідентифікації сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, які придатні в способах за даним винаходом. У певних варіантах здійснення способи скринінга бібліотеки передбачають одержання щонайменше двох різних сполук, описаних у даному документі; і виконання щонайменше одного аналізу з використанням різних сполук,

описаних у даному документі. У певних варіантах здійснення щонайменше один аналіз придатний в ідентифікації сполуки, яка застосовується в описаних способах.

Як правило, способи скринінга бібліотеки сполук передбачають щонайменше один аналіз. У певних варіантах здійснення аналіз виконують для виявлення однієї або більше характеристик, асоційованих з лікуванням і/або попередженням захворювання, описаного в даному документі, з інгібуванням активності бромодоменвмісного білка, з інгібуванням активності бромодомена, з інгібуванням зв'язування бромодомена з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона), з модулюванням (наприклад, інгібуванням) транскрипційної елонгації, з модулюванням (наприклад, інгібуванням) експресії (наприклад, транскрипції) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, з індукуванням апоптоза й/або з індукуванням блокування G1. Характеристиками можуть бути бажані характеристики (наприклад, захворювання, яке вдалося вилікувати, захворювання, яке вдалося попередити, ризик розвитку захворювання, який удалося знизити, реплікація вірусу, яку вдалося інгібувати, вірус, який удалося знищити, активність бромодоменвмісного білка, яку вдалося інгібувати, активність бромодомена, зв'язування бромодомена з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона), які вдалося інгібувати, транскрипційна елонгація, яку вдалося модулювати (наприклад, яку вдалося інгібувати), експресія (наприклад, транскрипція) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, яку вдалося модулювати (наприклад, яку вдалося інгібувати), апоптоз, який удалося індукувати, або блокування G1, яке вдалося індукувати). Характеристиками можуть бути небажані характеристики (наприклад, захворювання, яке не вдалося вилікувати, захворювання, яке не вдалося попередити, ризик розвитку захворювання, який не вдалося знизити, реплікація вірусу, яку не вдалося інгібувати, вірус, який не вдалося знищити, активність бромодоменвмісного білка, яку не вдалося інгібувати, активність бромодомена, яку не вдалося інгібувати, зв'язування бромодомена з ацетил-лізиновим залишком другого білка (наприклад, гістона), яке не вдалося інгібувати, транскрипційна елонгація, яку не вдалося модулювати (наприклад, яку не вдалося інгібувати), експресія (наприклад, транскрипція) гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, яку не вдалося модулювати (наприклад, яку не вдалося інгібувати), апоптоз, який не вдалося індукувати, або блокування G1, яке не вдалося індукувати). Аналіз може бути імуноаналізом, таким як сендвіч-аналіз, аналіз конкурентного зв'язування, одностадійний прямий тест, двостадійний тест або блот-аналіз. Стадії виконання щонайменше одного аналізу можуть бути здійснені автоматично або вручну. У певних варіантах здійснення аналіз передбачає (а) приведення в контакт бібліотеки сполук із бромодоменвмісним білком і (b) виявлення зв'язування бібліотеки сполук із бромодоменвмісним білком. У певних варіантах здійснення аналіз передбачає виявлення специфічного зв'язування бібліотеки сполук із бромодоменвмісним білком. У певних варіантах здійснення аналіз передбачає виявлення специфічного зв'язування бібліотеки сполук із бромодоменом бромодоменвмісного білка. У певних варіантах здійснення виявлене зв'язування бібліотеки сполук із бромодоменвмісним білком придатне в ідентифікації сполуки, яка застосовується в способах за даним винаходом. У певних варіантах здійснення стадія виявлення зв'язування передбачає використання диференціальної скануючої флуориметрії (DSF), ізотермічної титраційної калориметрії (ITC) і/або гомогенного аналізу посилення люмінесценції при зближенні (ALPHA). Стадія виконання щонайменше одного аналізу може бути здійснена в клітині (наприклад, у раковій клітині) *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У певних варіантах здійснення стадію виконання щонайменше одного аналізу здійснюють у клітині (наприклад, у раковій клітині) *in vitro*. У певних варіантах здійснення аналіз передбачає (а) приведення в контакт бібліотеки сполук із клітиною й (b) виявлення зниження проліферації клітин, підвищення клітинної загибелі й/або підвищення диференціювання клітин. У певних варіантах здійснення загибелю клітин є апоптична загибель клітин. У певних варіантах здійснення диференціювання клітин ідентифікують шляхом виявлення підвищення експресії цитокератина. У певних варіантах здійснення стадія виконання щонайменше одного аналізу додатково передбачає виявлення зниження транскрипційної елонгації.

Приклади

Для кращого розуміння даного винаходу, описаного в даному документі, приводяться наступні приклади. Приклади, описані в даній заявці, служать винятково для ілюстрації сполук, фармацевтичних композицій і способів, передбачених у даному документі, і жодним чином не обмежують його обсяг.

Значення IC₅₀ сполук визначали за допомогою аналізів ALPHASCREENING відносно білка BRD4 і BRDT. Лінія клітин NMC797 є лінією BRD4-залежної серединної NUT-карциноми. NMC797 демонструвала високу залежність від інгібування BRD4, і IC₅₀ визначали за допомогою аналізу ATPLITE.

Аналіз зв'язування ацетил-гістона. Аналізи виконували, як описано раніше, з незначними модифікаціями протоколу виробника (Perkinelmer, США). Усі реагенти розбавляли в 50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 0,1 % BSA, pH 7,4, доповненому 0,05 % CHAPS, і забезпечували зрівноважування до кімнатної температури перед додаванням у планшети. Одержували 24-східчасте серійне розведення 1:2 лігандів у діапазоні 150-0 мкМ і переносили 4 мкл у малооб'ємні 384-ямкові планшети (PROXIPLATETM-384 Plus, Perkinelmer, США), а потім 4 мкл HIS-міченого білка (BRD4/1, 250 нМ, BRD4/2 і CREBBP, 2000 нМ). Планшети запечатували й інкубували за кімнатної температури протягом 30 хвилин перед додаванням 4 мкл біотинільованого пептиду в еквімолярній концентрації до білка [пептид для BRD4(1) і BRD4(2) і BRDT: H4K5acK8acK12acK16ac, H-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRK(біотин)-OH; пептид для CREBBP: H3K36ac, біотин-KSAPATGGVK(Ac)KPHRYRPGT-OH (Cambridge Research Biochemicals, Великобританія)]. Планшети запечатували й інкубували протягом додаткових 30 хвилин перед додаванням 4 мкл покритих стрептавідином донорних гранул (25 мкг/мл) і 4 мкл покритих нікелевим хелатом акцепторних гранул (25 мкг/мл) в умовах низької освітленості. Планшети запечатували фольгою для захисту від світла, інкубували за кімнатної температури протягом 60 хвилин і зчитували на обладнанні для зчитування планшетів PHERASTAR FS (BMG Labtech, Німеччина) з використанням набору фільтрів ALPHASCREEN, довжина хвилі порушення 680/довжина хвилі випущення 570. Значення IC_{50} обчислювали за допомогою Prism 5 (програмне забезпечення GRAPHPAD, США) після нормалізації за відповідними контролями DMSO і приводили в якості кінцевої концентрації сполуки в 20-мкл обсязі реакційної суміші.

Аналіз проліферації клітин. Клітини висівали в білі 384-ямкові мікротитровальні планшети (Nunc) з розрахунку 500 клітин на лунку в загальному обсязі середовища 50 мкл. Клітини 797, TT і TE10 вирощували в DMEM, що містить 1 % пеніциліну/стрептоміцину й 10 % FBS. Клітини Per403 вирощували в DMEM, що містить 1 % пеніциліну/стрептоміцину й 20 % FBS. Сполуки доставляли в мікротитровальні аналітичні планшети за допомогою роботизованого голкового механізму (Perkinelmer JANUS, оснащений інструментом з 100-нл голками V&P Scientific). Після інкубації протягом 48 год. при 37 °C клітини лізували й лунки оцінювали на предмет загального вмісту АТФ із використанням комерційного аналізу проліферації (Cell TITERGLO; Promega). Вимірювання повторів аналізували відносно дози й оцінки IC_{50} обчислювали за допомогою логістичної регресії (GRAPHPAD PRISM).

Таблиця Е1

 IC_{50} ілюстративних сполук у відношенні BRDT(1), BRD4(1) і NMC797

Сполуки	IC_{50} BRDT(1) (нМ)	IC_{50} BRD4(1) (нМ)	IC_{50} NMC797 (нМ)
JQ1	77	29	21
501	82	36	30
502	61	28	29
503	89	44	42
504	69	27	54
505	75	29	93
601	--	--	--
602	--	--	--
603	--	--	--
604	--	--	--
605	--	--	--

Фармакокінетичні параметри визначали шляхом введення кандидатного інгібітору бромодомена самцям мишей CD1. Внутрішньовенні дози доставляли в кількості 5 мг/кг, а пероральні дози в кількості 10 мг/кг (N=3). Результати наведені в таблиці Е2 і таблиці Е3 для певних сполук, описаних у даному документі, і для відомого інгібітору JQ1. Період напіввиведення сполук у мишей визначали за допомогою фармакокінетичних аналізів середньої концентрації в цільній крові із часом після iV ін'єкції 5 мг/кг самцям мишей CD1 (n=3) для iV ін'єкції й 10 мг/кг для перорального введення. Концентрацію сполуки в крові мишей контролювали протягом 24-годинного періоду часу для перевірки концентрації сполук у крові через 5 хв., 30 хв., 1 год., 2 год., 6 год., 12 год. і 24 год. шляхом відбору серій зразків крові.

Таблиця Е2

Середні фармакокінетичні параметри для ілюстративних сполук (IV введення)

Сполуки	CL (л/год./кг)	VSS (л/кг)	Кінцевий $t_{1/2}$ (год.)	Auclast (год.·нг/мл)	AUCINF (год.·нг/мл)	MRTINF (год.)
JQ1	2,35	2,02	0,897	2130	2130	0,861
501	2,20	1,54	1,51	2377	2394	0,718
502	1,77	1,48	1,06	2942	2961	0,882
601 ^a	--	--	11,7	--	--	--
602 ^a	--	--	21	--	--	--
603 ^a	--	--	1	--	--	--
604 ^a	--	--	2	--	--	--
605 ^a	--	--	0,5	--	--	--

^a Сполуки 601-605 вводили з розрахунку 1 мг/кг.

Таблиця Е3

Середні фармакокінетичні параметри для ілюстративних сполук (пероральне введення)

Сполуки	Tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Кінцевий $t_{1/2}$ (год.)	Auclast (год.·нг/мл)	AUCINF (год.·нг/мл)	F (%)
JQ1	0,250	1180	1,39	2040	2090	49,1
501	0,417	1260	1,54	2518	2571	53,7
502	0,500	1427	1,37	3098	3162	53,4
601 ^a	--	--	--	--	--	4
602 ^a	--	--	--	--	--	2
603 ^a	--	--	--	--	--	20
604 ^a	--	--	--	--	--	7
605 ^a	--	--	--	--	--	6

^a Сполуки 601-605 вводили з розрахунку 5 мг/кг.

Характеристика сполук

5

Таблиця F1

Характеристика сполук

Сполуки	Характеристика за допомогою ЯМР і LC-MS
601	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, 25 °C) δ 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,63 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=15,2, 8,8 Гц 1H), 3,35 (dd, J=15,2, 8,8 Гц 1H), 3,25 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,5 (1H, m), 1,2 (2H, m). LC-MS для C ₂₉ H ₃₈ ClIn ₇ O ₂ S [M+H] ⁺ : 568,2 маса/заряд.
602	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, 25 °C) δ 7,49 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,65 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 3,52 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,20-3,01 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 4H), 2,46-2,34 (m, 5H), 2,00-1,4 (m, 16H). LC-MS для C ₃₂ H ₄₂ ClIn ₇ OS [M+H] ⁺ : 608,3 маса/заряд.

Еквіваленти й обсяг

У формулі винаходу форми однини можуть означати один або декілька, якщо не зазначене зворотне або з контексту не очевидне інше. У формулі винаходу або описі, де включене "або" між одним або декількома представниками групи вважається, що відповідають вимогам, якщо

10

один, декілька або всі із представників групи присутні в даному продукті або способі, використовуються в такий або інший спосіб відносяться до таких, якщо не зазначене зворотне або з контексту не очевидне інше. Даний винахід включає варіанти здійснення, у яких рівно один представник групи присутній в даному продукті або способі, використовуються в такий або інший спосіб відносяться до таких. Даний винахід містить у собі варіанти здійснення, у яких декілька або всі із представників групи присутні в даному продукті або способі, використовуються в такий або інший спосіб відносяться до таких.

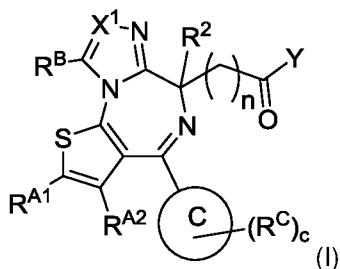
Більше того, даний винахід охоплює всі варіації, комбінації й перетворення, у яких одне або декілька з обмежень, елементів, умов і описових виразів із одного або декількох наведених пунктів формули винаходи вводяться в інший пункт формули винаходу. Наприклад, будь-який пункт формули винаходу, який є залежним від іншого пункту формули винаходу, може бути модифіковано із включенням одного або декількох обмежень, що перебувають у будь-якому іншому пункті формули винаходу, який є залежним від того ж незалежного пункту формули винаходу. Якщо елементи представлені у вигляді переліків, наприклад, у форматі груп Маркуша, то кожна підгрупа елементів також розкривається, і будь-який елемент(елементи) може бути вилучений із цієї групи. Слід розуміти, що, у цілому, якщо даний винахід або аспекти даного винаходу згадується/згадуються як такий, що містить/містять конкретні елементи й/або ознаки, то певні варіанти здійснення даного винаходу або аспекти даного винаходу складаються або складаються головним чином з таких елементів і/або ознак. Для спрощення такі варіанти здійснення спеціально не викладаються *in haec verba* у даному документі. Також слід зазначити, що терміни "містить" і "складається" передбачаються відкритими й допускають включення додаткових елементів або стадій. Якщо приводяться діапазони, то включаються граничні значення. Більше того, якщо не зазначене зворотне або інше не очевидно з контексту й розуміння рядового фахівця в даній області, значення, які виражаються у вигляді діапазонів, можуть приймати будь-яке конкретне значення або піддіапазон у зазначених діапазонах у різних варіантах здійснення даного винаходу до однієї десятої від одиниці нижньої межі діапазону, якщо в контексті чітко не зазначене інше.

У даній заявці згадуються різні видані патенти, опубліковані заявки на патенти, журнальні статті й інші публікації, усі з яких включені в даний документ за допомогою посилання. При виникненні протиріч між кожним із включених посилань і даним описом перевагу буде мати опис. Крім того, будь-який конкретний варіант здійснення даного винаходу, який попадає у рівень техніки, може бути явно виключений з будь-якого одного або декількох пунктів формули винаходу. Оскільки такі варіанти здійснення вважаються відомими рядовому фахівцеві в даній області, то вони можуть бути виключені, навіть якщо виключення явно не зазначене в даному документі. Будь-який конкретний варіант здійснення даного винаходу може бути виключений з будь-якого пункту формули винаходу з будь-якої причини, незалежно від того, чи пов'язане це з існуючим рівнем техніки.

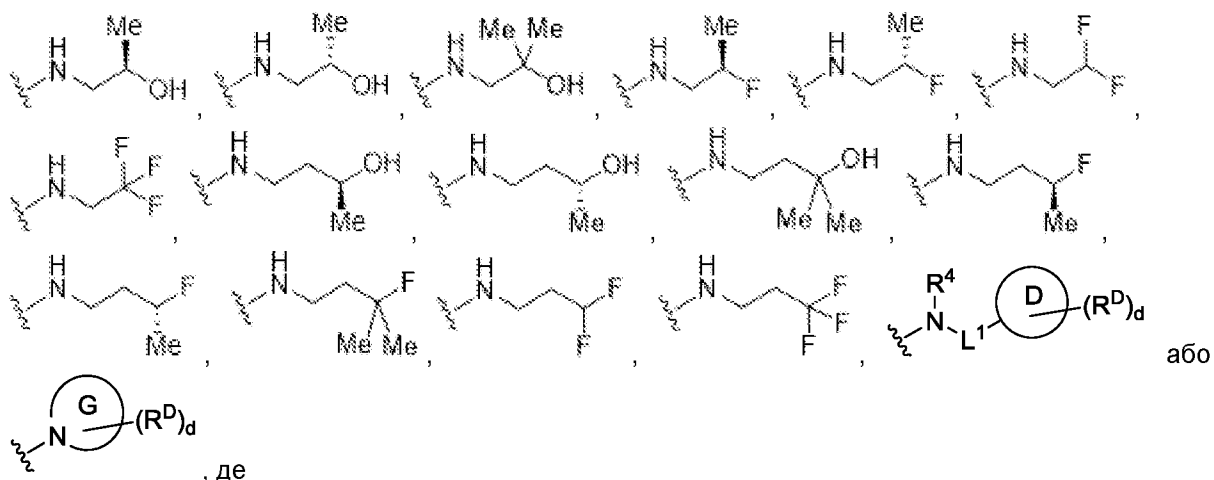
Фахівцям у даній області будуть зрозумілі, або вони зможуть установити, використовуючи не більше ніж рутинні експерименти, багато еквівалентів конкретних варіантів здійснення, описаних у даному документі. Передбачається, що обсяг представлених варіантів здійснення, описаних у даному документі, не обмежується наведеним вище описом, а скоріше відповідає викладеному в прикладеній формулі винаходу. Рядовим фахівцям у даній області буде зрозуміло, що різні зміни й модифікації даного опису можуть бути виконані без відступу від ідеї або обсягу даного винаходу, обумовленого в наступній формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



- 5 R^4 є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений ацил або група, яка захищає азот;
 L^1 є необов'язково заміщений алкілен;
 кільце D є карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, де гетероциклічне кільце містить один гетероатом, і гетероатом є N;
- 10 кільце G є біциклічним гетероциклічним або біциклічним гетероарильним кільцем, де кільця містять рівно два загальні атоми;
 у кожному випадку R^D незалежно є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$, або два R^D , приєднані до сусідніх атомів, з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного карбоциклічного, необов'язково заміщеного гетероциклічного, необов'язково заміщеного арильного, необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;
- 20 d дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 R^{A1} є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;
- 25 R^{A2} є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;
- 30 X^1 є N або CR^5 , де R^5 є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;
- 35 R^B є водень, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;
- кільцем C є арил або гетероарил;
 у кожному випадку R^C незалежно є галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, необов'язково заміщений сульфоніл, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$;
- 40 c дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
- 45 R^2 є водень, галоген або необов'язково заміщений алкіл; i
 у кожному випадку R^f незалежно є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, необов'язково заміщений сульфоніл,

група, яка захищає кисень, група, що захищає сірку, або група, яка захищає азот, або два R^f з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця, причому:

- 5 кожен необов'язковий замісник у атома вуглецю незалежно вибраний з наступних: галоген, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -P(R^{cc})₂, -P(OR^{cc})₂, -P(R^{cc})₃X⁻, -P(OR^{cc})₃X⁻, -P(R^{cc})₄, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃X⁻, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})₃X⁻, -OP(R^{cc})₄, -OP(OR^{cc})₄, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀пергалогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, гетероC₁₋₁₀алкіл, гетероC₂₋₁₀алкеніл, гетероC₂₋₁₀алкініл, C₃₋₁₀карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C₆₋₁₄арил і 5-14-членний гетероарил, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd}; або
- 10 два гемінальних атоми водню при атомі вуглецю замінені групою =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb} або =NOR^{cc}; кожен необов'язковий замісник у атома азоту незалежно вибраний з наступних: водень, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀пергалогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, гетероC₁₋₁₀алкіл, гетероC₂₋₁₀алкеніл, гетероC₂₋₁₀алкініл, C₃₋₁₀карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C₆₋₁₄арил і 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc}, приєднані до атома N, з'єднується з утворенням 3-14-членного гетероциклілу або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};
- 20 у кожному випадку R^{aa} незалежно вибраний з C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀пергалогеналкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, гетероC₁₋₁₀алкілу, гетероC₂₋₁₀алкенілу, гетероC₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C₆₋₁₄арилу й 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{aa} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероциклілу або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};
- 35 у кожному випадку R^{bb} незалежно вибраний з водню, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀пергалогеналкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, гетероC₁₋₁₀алкілу, гетероC₂₋₁₀алкенілу, гетероC₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C₆₋₁₄арилу й 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{bb} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероциклілу або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};
- 40 у кожному випадку R^{cc} незалежно вибраний з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀пергалогеналкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, гетероC₁₋₁₀алкілу, гетероC₂₋₁₀алкенілу, гетероC₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C₆₋₁₄арилу й 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{cc} з'єднуються з утворенням 3-14-членного гетероциклілу або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};
- 45 у кожному випадку R^{dd} незалежно вибраний з галогену, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee},
- 50
- 55
- 60

$-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} , або два гемінальних замісники R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

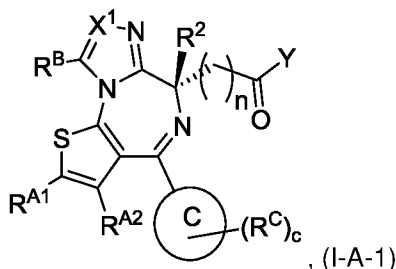
у кожному випадку R^{ee} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкіла, C_{2-6} алкеніла, C_{2-6} алкініла, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкеніла, гетеро C_{2-6} алкініла, C_{3-10} карбоцикліла, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероциклілу й 3-10-членного гетероарилу, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} ;

у кожному випадку R^f незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, або дві групи R^f з'єднуються з утворенням 3-10-членного гетероциклілу або 5-10-членного гетероарильного кільця, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} ; і

у кожному випадку R^{99} незалежно є галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-ON(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкіл) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкіл) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкіл) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкіл)(C_{1-6} алкіл), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкіл), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкіл, $-SS(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-N(C_{1-6}$ алкіл) $C(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкіл, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-SO_2N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ алкіл), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ алкіл, $-SO_2OC_{1-6}$ алкіл, $-OSO_2C_{1-6}$ алкіл, $-SOC_{1-6}$ алкіл, $-Si(C_{1-6}$ алкіл) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ алкіл) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ алкіл), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=S)SC_{1-6}$ алкіл, $-SC(=S)SC_{1-6}$ алкіл, $-P(=O)(OC_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ алкіл) $_2$, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} пергалогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, C_{6-10} арил, 3-10-членний гетероцикліл, 5-10-членний гетероарил; або два гемінальних замісники R^{99} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

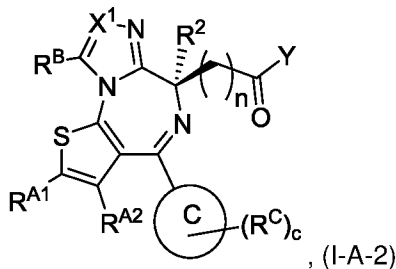
де X^- є протиіоном.

2. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-A-1):



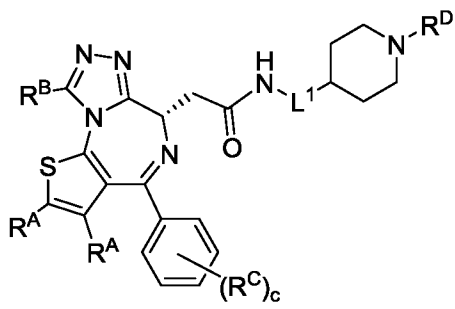
або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер.

3. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-A-2):



або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер.

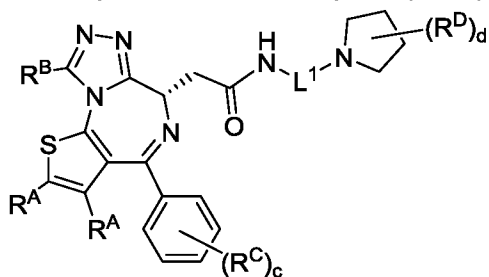
4. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-C-1):



, (I-C-1)

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кожен R^A є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

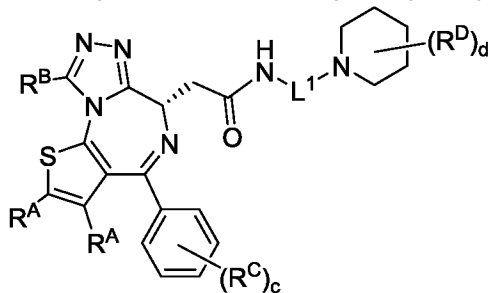
5. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-C-3):



, (I-C-3)

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кожен R^A є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

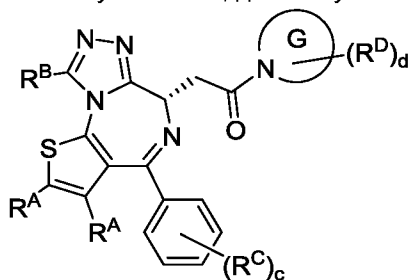
6. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-C-5):



, (I-C-5)

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кожен R^A є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

7. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-E-1):

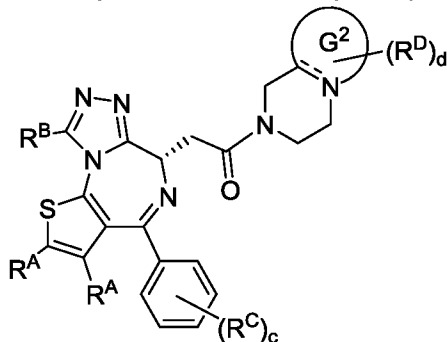


, (I-E-1)

або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кожен R^A є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл,

необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

8. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою (I-E-3):



, (I-E-3)

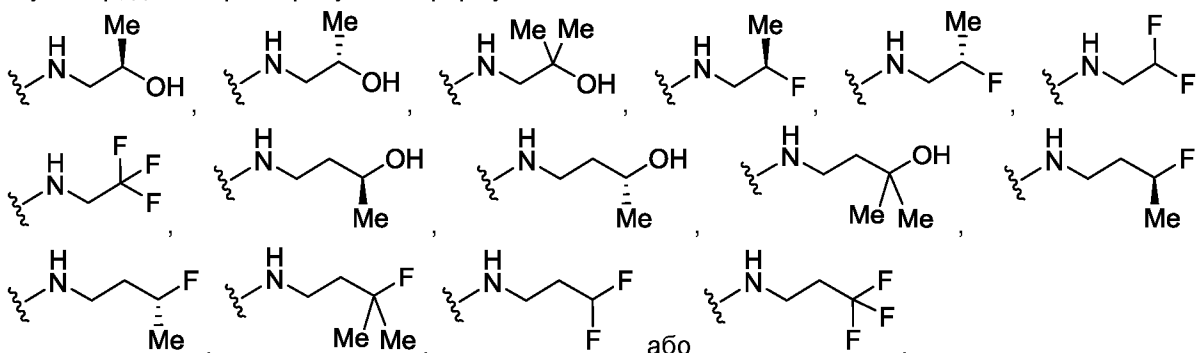
5 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кільце G^2 є гетероциклічним або гетероарильним,

$==$ є одинарним або подвійним зв'язком, де

кожен R^A є водень, галоген, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений ацил, $-OR^f$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-NO_2$ або $-CN$.

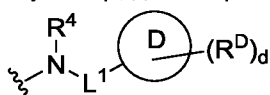
10

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



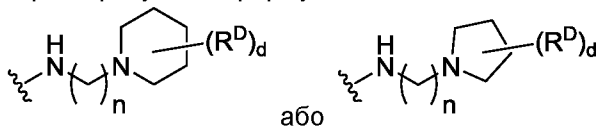
15

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



20

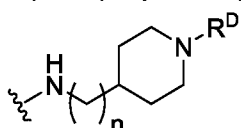
11. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



де n дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

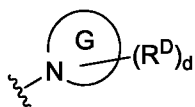
12. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:

25

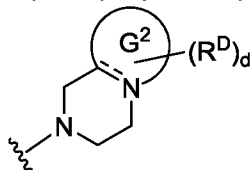


де n дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

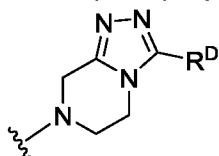
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



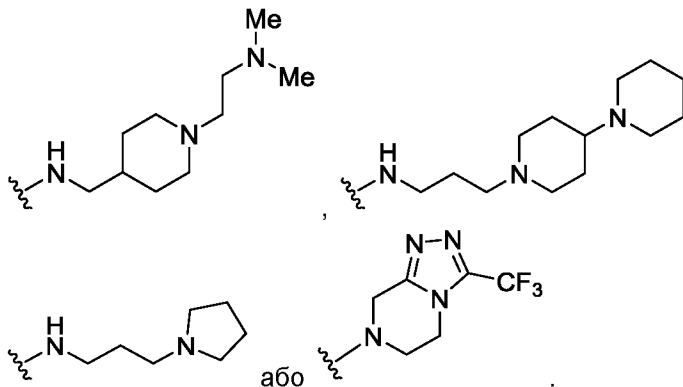
14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



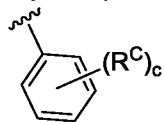
- 5 де кільце G^2 є гетероциклічним або гетероарильним, і $==$ є одинарним або подвійним зв'язком.
15. Сполука за п. 13 або 14 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



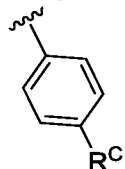
- 10 16. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де Y характеризується формулою:



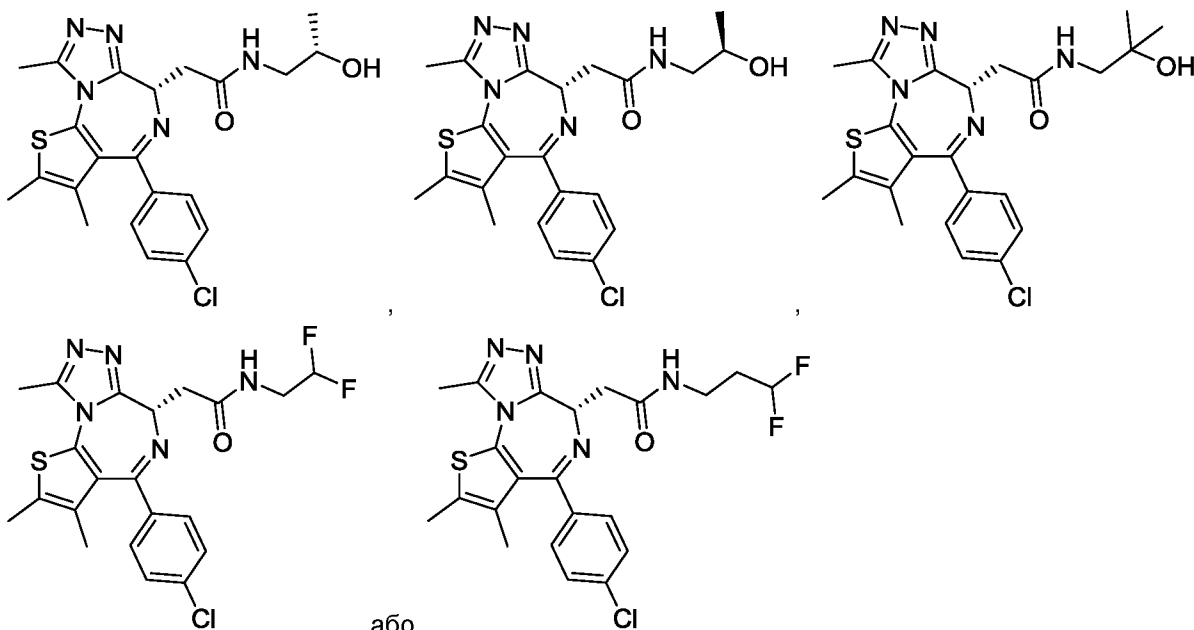
17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де як R^{A1} , так і R^{A2} незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл.
15 18. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де як R^{A1} , так і R^{A2} незалежно являють собою C_{1-6} алкіл.
19. Сполука за п. 18 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де як R^{A1} , так і R^{A2} є метил.
20 20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кільце C характеризується формулою:



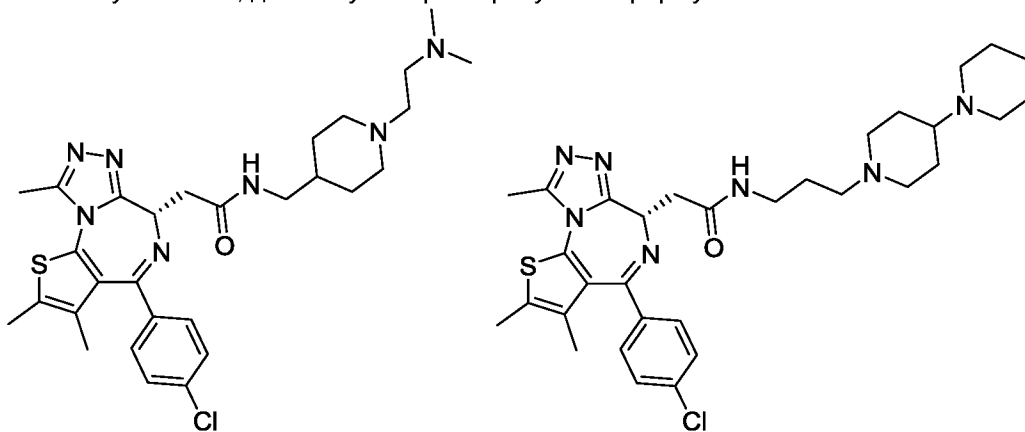
21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де кільце C характеризується формулою:



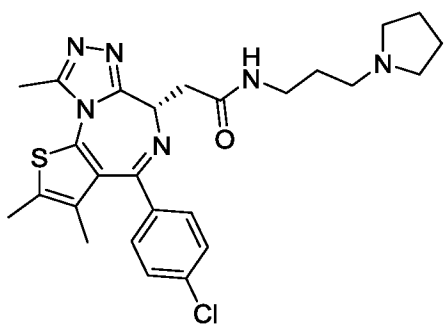
- 25 22. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або 9-21 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де X^1 є N.
23. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою:



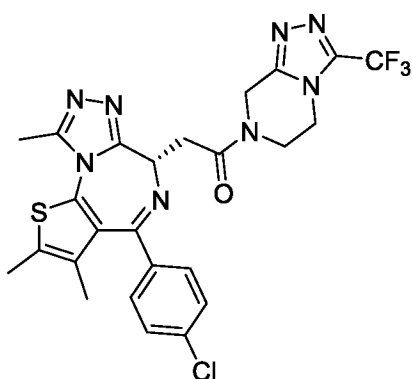
або
або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер.
24. Сполука за п. 1, де сполука характеризується формулою:



5



або



або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер.

25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер і фармацевтично прийнятний наповнювач.

5 26. Набір, який містить контейнер, сполуку за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер або фармацевтичну композицію за п. 25 і інструкції із введення сполуки або композиції суб'єктові.

27. Спосіб лікування захворювання, асоційованого із бромодоменвмісним білком, у суб'єкта, який цього потребує, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

10 28. Спосіб лікування захворювання, асоційованого із бромодоменом, у суб'єкта, який цього потребує, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

15 29. Спосіб лікування захворювання, асоційованого з аберантною активністю бромодоменвмісного білка, у суб'єкта, який цього потребує, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

20 30. Спосіб лікування захворювання, асоційованого з аберантною активністю бромодомену, у суб'єкта, який цього потребує, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

25 31. Спосіб за п. 29 або п. 30, де аберантна активність є підвищеною активністю.

32. Спосіб чоловічої контрацепції, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові чоловічої статі, який цього потребує, ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

30 33. Спосіб інгібування активності бромодоменвмісного білка в суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

35 34. Спосіб інгібування активності бромодоменвмісного білка в біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення в контакт біологічного зразка з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

40 35. Спосіб інгібування активності бромодомену в суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

36. Спосіб інгібування активності бромодомену в біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення в контакт біологічного зразка з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

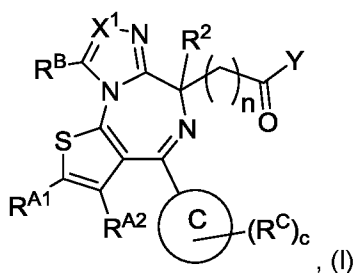
45 37. Спосіб інгібування зв'язування бромодомену бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка в суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25, де другий білок є білком з ацетил-лізиновим залишком.

50 38. Спосіб інгібування зв'язування бромодомену бромодоменвмісного білка з ацетил-лізиновим залишком другого білка в біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення в контакт біологічного зразка з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25, де другий білок є білком з ацетил-лізиновим залишком.

55 39. Спосіб за п. 37 або п. 38, де другим білком є гістон.

40. Спосіб інгібування експресії гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, у суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.

41. Спосіб інгібування експресії гена, яка регулюється бромодоменвмісним білком, у біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення в контакт біологічного зразка з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.
- 5 42. Спосіб індукування апоптозу в клітині в суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.
43. Спосіб індукування апоптозу в клітині в біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення біологічного зразка в контакт із ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.
- 10 44. Спосіб індукування блокування G1 у клітині в суб'єкта, при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.
- 15 45. Спосіб індукування блокування G1 у клітині в біологічному зразку, при цьому спосіб передбачає приведення біологічного зразка в контакт із ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятних солі, стереоізомера або таутомера або фармацевтичної композиції за п. 25.
46. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34 або 37-41, де бромодоменвмісний білок є білком, який містить бромодомен і екстратермінальний домен (BET).
- 20 47. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34, 37-41 або 46, де бромодоменвмісний білок є бромодоменвмісним білком 2 (BRD2), бромодоменвмісним білком 3 (BRD3) або бромодоменвмісним білком 4 (BRD4).
48. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34 або 37-41, де бромодоменвмісний білок є білком, який являє собою TBP (ТАТА-бокс єднальний білок)-асоційований фактор (TAF).
- 25 49. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34, 37-41 або 48, де бромодоменвмісний білок є TAF1 або TAF1L.
50. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34 або 37-41, де бромодоменвмісний білок є CREB-єднальним білком (CBP).
- 30 51. Спосіб за будь-яким із пп. 27, 29, 33, 34 або 37-41, де бромодоменвмісний білок є E1A-єднальним білком р300 (EP300).
52. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворювання є проліферативним захворюванням.
53. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є рак.
54. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, 52 або 53, де захворюванням є рак легені, множинна мієлома, нейробластома, рак товстої кишки, рак яєчка, рак яєчника, серединна NUT-карцинома, лейкоз змішаного походження (MLL), рак передміхурової залози, медулобластома або гострий нелімфобластичний лейкоз (ANLL).
- 35 55. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є доброякісне новоутворення.
56. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є асоційоване з патологічним ангиогенезом.
- 40 57. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є запальне захворювання.
58. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворюванням є серцево-судинне захворювання.
59. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є аутоімунне захворювання.
60. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворюванням є вірусна інфекція.
- 45 61. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 52, де захворюванням є фіброзне захворювання.
62. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворюванням є неврологічне захворювання.
63. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворюванням є метаболічне захворювання.
64. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31 або 63, де захворюванням є ендокринне захворювання.
65. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де захворюванням є ревматоїдний артрит, сепсис, атерогенез, атеросклероз, інфекція, викликана вірусом імунодефіциту людини (HIV), синдром набутого імунодефіциту (AIDS), інфекція, викликана вірусом папіломи людини (HPV), інфекція, викликана вірусом гепатиту С (HCV), інфекція, викликана вірусом простого герпесу (HSV), інфекція, викликана вірусом Ебола, важкий гострий респіраторний синдром (SARS), грип, променева хвороба, склеродермія, ідіопатичний легеневий фіброз, реакція "трансплантат проти хазяїна" (GVHD), діабет або ожиріння.
- 50 66. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, 63 або 65, де захворюванням є діабет II типу або гестаційний діабет.
- 55 67. Сполука за п. 1, де сполука має формулу (I)

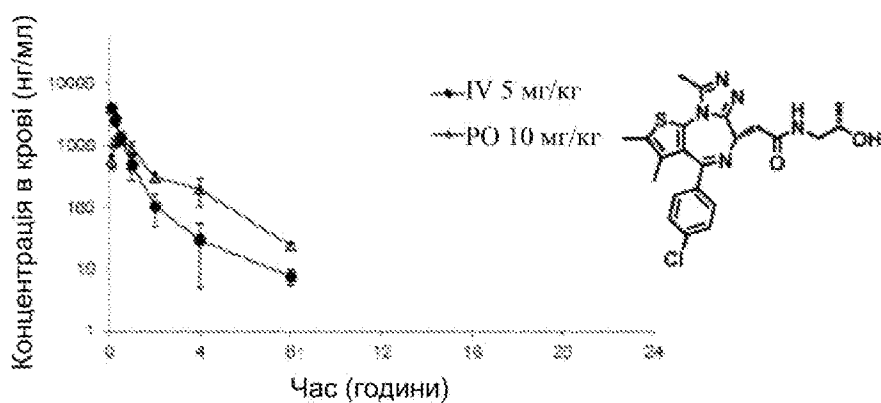


або її фармацевтично прийнятна сіль.

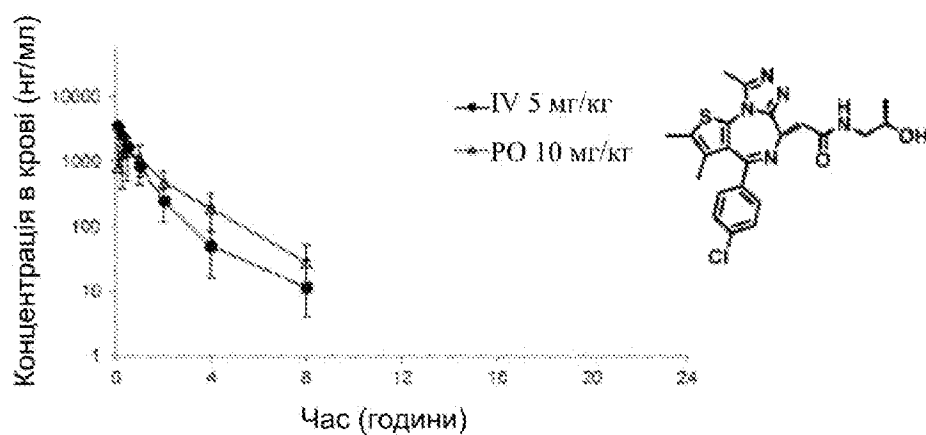
68. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, 9-22 або 67, в якій як R^{A1} , так і R^{A2} незалежно є C_{1-10} алкіл.

69. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, 9-22 або 67 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де R^2 є воднем.

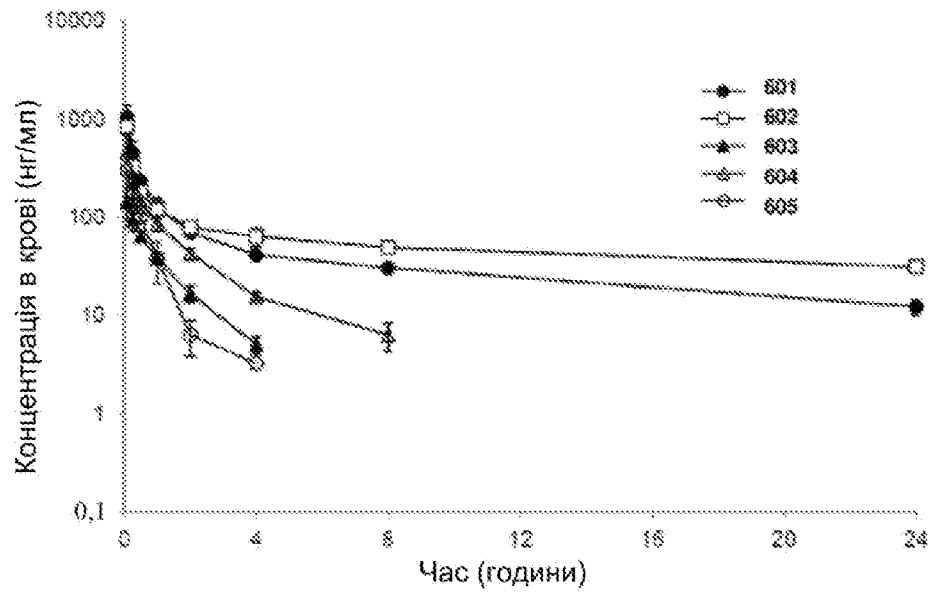
70. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 67-69 або її фармацевтично прийнятні сіль, стереоізомер або таутомер, де R^B є необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл.



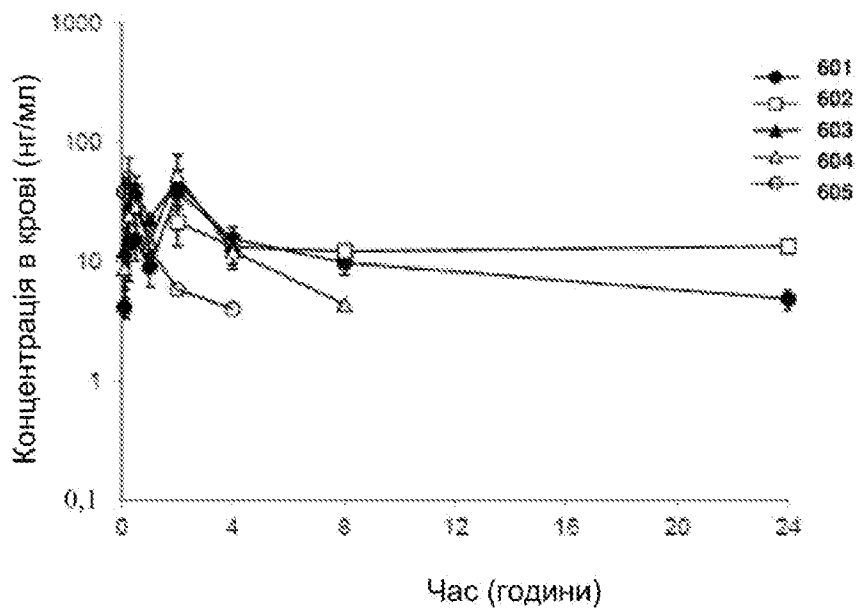
Фіг.1А



Фіг.1В



Фіг.2А



Фіг.2В