(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090034 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.16

(22) Дата подачи заявки
2018.06.13

(51) Int. Cl. ***A61K 48/00*** (2006.01)
A61K 31/711 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ СПЛАЙСИНГА РНК

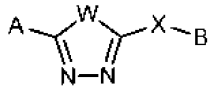
(31) **62/519,226**
(32) **2017.06.14**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/037412**
(87) **WO 2018/232039 2018.12.20**

(71) Заявитель:
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бхаттачария Анурадха, Дакка Амал, Эффенбергер Керстин, Габбета Виджаялакшми, Джани Минакши Б., Ли Вэньчэн, Нарышкин Николай, Тротта Кристофер, Вайдингер Кари (US)

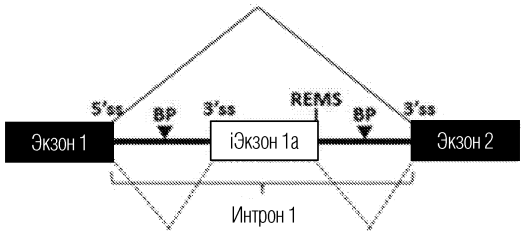
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе описан интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), который может быть распознан низкомолекулярным соединением-модификатором сплайсинга формулы (I), представленным в данном документе



(I)

или его формой, причем W, X, A и B соответствуют определению в данном документе. В одном аспекте в данном документе описаны способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, который содержит интронный REMS, модифицируют с использованием соединения-модификатора сплайсинга формулы (I). В другом аспекте в данном документе описаны способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества РНК-транскрипта или продукта-белка, кодируемого геном, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, модифицируют для включения интронного REMS с использованием соединения-модификатора сплайсинга формулы (I). В другом аспекте в данном документе представлены искусственные генетические конструкции, содержащие интронный REMS, и использование этих искусственных генетических конструкций для модулирования выработки белка. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования эндогенных генов для включения интронного REMS, и использование соединения-модификатора сплайсинга формулы (I), описанного в данном документе, для модулирования количества и модификации типа белка, продуцируемого из таких измененных эндогенных генов.



202090034 A1

202090034 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560384EA/011

СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ СПЛАЙСИНГА РНК

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/519226, поданной 14 июня 2017 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Ссылка на электронно поданный список последовательностей

В настоящую заявку посредством ссылки включен список последовательностей, поданный с настоящей заявкой в виде текстового файла в формате ASCII, озаглавленного «10589-277-228_Sequence_Listing.txt», созданного 13 июня 2018 года и имеющего размер 1200491 бит.

Введение

В одном аспекте в данном документе описан элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), находящийся в интроне (то есть «интронный REMS» или «iREMS»), который может быть распознан как 5'-сайт сплайсинга U1 snRNP и/или другими компонентами механизма сплайсинга пре-мРНК в присутствии низкомолекулярного модификатора сплайсинга, причем экспрессию гена модифицируют, индуцируя альтернативный сплайсинг интронных экзонов (iExon) в транскрибируемой РНК. В другом аспекте в данном документе описаны способы модулирования количества продукта гена, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем в способах используют низкомолекулярное соединение, описанное в данном документе, чтобы индуцировать альтернативный сплайсинг iExon. Более конкретно, в данном документе описаны способы модулирования количества транскрипта РНК или продукта-белка, кодируемого геном, посредством альтернативного сплайсинга iExon, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит эндогенный или неэндогенный интронный REMS, причем в способах используют соединение, описанное в данном документе, чтобы индуцировать альтернативный сплайсинг iExon. В другом аспекте в данном документе представлены искусственные генетические конструкции, содержащие интронный REMS (включая эндогенный или неэндогенный интронный REMS), и варианты использования этих искусственных генетических конструкций для модулирования выработки белка посредством альтернативного сплайсинга iExon в присутствии низкомолекулярного соединения-модификатора сплайсинга. В другом аспекте в данном документе представлены способы изменения генов для включения неэндогенного интронного REMS и использования низкомолекулярного соединения, описанного в данном документе, чтобы индуцировать альтернативный сплайсинг iExon, последующее модулирование количества и модификацию типа белка, продуцируемого из таких измененных неэндогенных транскриптов генов.

Предшествующий уровень техники

Заболевания, связанные с экспрессией аберрантного количества (более низкого или более высокого, чем обычно требуется) продукта гена или аберрантного продукта гена (например, когда выработка аберрантного РНК-транскрипта или белка вызывает заболевание) часто лечат, фокусируясь на воздействии на экспрессию аберрантного белка. Однако, выделение компонентов процесса сплайсинга, ответственных за выработку аберрантной РНК, перед экспрессией аберрантного белка или аберрантного количества белка за счет использования малой молекулы может повлиять на первопричину заболевания или расстройства и, таким образом, более эффективно предотвращать или ослаблять заболевание или расстройство, вызванное экспрессией аберрантного продукта гена или аберрантного количества продукта гена. Соответственно, существует потребность в способах модулирования экспрессии аберрантных РНК-транскриптов, кодируемых определенными генами с использованием малых молекул для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с экспрессией аберрантных РНК-транскриптов или соответствующих белков или связанных с экспрессией аберрантного количества РНК-транскриптов или соответствующих белков.

Сущность изобретения

В одном аспекте в данном документе представлен элемент распознавания для модификатора сплайсинга (иначе называемый «REMS»), находящийся в интроне (то есть «интронный REMS» или «iREMS»), который может быть распознан U1 snRNP и/или другими компонентами механизма сплайсинга пре-мРНК в присутствии низкомолекулярного модификатора сплайсинга, причем на элементы реакции сплайсинга воздействуют, как описано дальше в данном документе. В конкретном аспекте интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность GAgurngn, обнаруженную в интронной последовательности на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид, несущий аденин или гуанин), а n представляет любой нуклеотид. В другом конкретном аспекте интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность GAguragu, обнаруженную в интронной последовательности на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин. В конкретном аспекте интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), обнаруженную в интронной последовательности на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид, несущий аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид. В другом конкретном аспекте интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность NNGAguragu (SEQ ID NO: 2), обнаруженную в интронной последовательности на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более таких конкретных аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин.

В другом аспекте в дополнение к последовательности iREMS интрон РНК-транскрипта содержит точку ветвления и функциональный 3'-сайт сплайсинга. Один аспект, описанный в данном документе, относится к iExon, причем РНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй

экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга (называемый также 3’-сайт сплайсинга iExon), последовательность интронного REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга (см. Например, фиг. 1A). В этом аспекте в присутствии соединения, описанного в данном документе, последовательность интронного REMS функционирует в качестве 5’-сайта сплайсинга и будет подвергаться сплайсингу со вторым 3’-сайтом сплайсинга, обеспечивая сохранение и сплайсинг NNGA нуклеотидов последовательности iREMS и интронных нуклеотидов позади первого 3’-сайта сплайсинга в качестве интронного экзона с получением мРНК не дикого типа. Другой аспект, описанный в данном документе, относится к eExon (растянутым экзонам), причем РНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: последовательность интронного REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга (см. Например, фиг. 1B и 1C: Экзон 1e и Экзон 2e, соответственно). В этом аспекте в присутствии соединения, описанного в данном документе, 5’-сайт сплайсинга впереди сайта сплайсинга iREMS не подвергается сплайсингу с расположенным дальше 3’-сайтом сплайсинга. Вместо этого, в присутствии соединения, описанного в данном документе, последовательность iREMS, в присутствии расположенной дальше точки ветвления, подвергается сплайсингу с расположенным позади 3’-сайтом сплайсинга. В этом аспекте экзон отодвигается от 5’-сайта сплайсинга за счет включения одного или более нуклеотидов в мРНК-транскрипт позади аннотированного 5’-сайта сплайсинга до сайта сплайсинга iREMS.

В определенных аспектах один или более элементов последовательности, необходимых для образования iExon, могут присутствовать эндогенно или неэндогенно, причем элементы последовательности выбирают из группы, состоящей из интронного REMS, точки ветвления и 3’-сайта сплайсинга iExon. В других аспектах один или более дополнительных элементов последовательности, необходимых для образования iExon, могут присутствовать эндогенно или неэндогенно, причем элементы последовательности выбирают из группы, состоящей из 5’-сайта сплайсинга, второй точки ветвления и второго 3’-сайта сплайсинга для экзона. В другом аспекте для iExon элементы последовательности, необходимые для образования iExon, включают последовательность расположенного впереди 3’-сайта сплайсинга iExon, последовательность интронного REMS, последовательность расположенной позади точки ветвления и последовательность расположенного позади 3’-сайта сплайсинга. В другом аспекте, где образован eExon (растянутый экзон), элементы последовательности, необходимые для образования eExon, включают последовательность интронного REMS, последовательность расположенной позади точки ветвления и последовательность расположенного позади функционального 3’-сайта сплайсинга. В определенных аспектах один или более snRNP и трансфакторных элементов, необходимых для сплайсинга, могут находиться вне эндогенных уровней в

результате присутствия соединения, описанного в данном документе, в любой из разных комбинаций индуцирующих сплайсинг последовательностей, описанных в данном документе. Не связывая себя никакой теорией или механизмом, низкомолекулярные соединения, описанные в данном документе, в сочетании с последовательностью iREMS, инициируют сборку сплайсинг-компетентной сплайсосомы вокруг слабого или неполностью образованного экзона (то есть растущего iExon). Наиболее вероятно, что соединения-модификаторы сплайсинга обеспечивают функциональное взаимодействие U1 snRNP-REMS, и было показано, что они, по меньшей мере, увеличивают аффинность одного или более snRNP и трансфакторных элементов, необходимых для сплайсинга, включая U1, U2, U4, U5 и U6, причем усоливается взаимодействие между U1 snRNP, а также другими компонентами механизма сплайсинга пре-мРНК и нуклеотидами NNGA REMS (которые сохранятся как часть iExon или eExon). Фактически, авторы обнаружили, что взаимодействие U1 snRNP, iREMS и низкомолекулярных соединений-модификаторов сплайсинга, описанное в данном документе, служит для образования растущих экзонов за счет увеличения аффинности связывания механизма сплайсинга пре-мРНК с последовательностью iREMS, стабилизации связывания U1 с последовательностью iREMS, активации 3'-сайта сплайсинга iExon, расположенного впереди iREMS (в случае iExon), и рекрутинга U2 snRNP и других транс-действующих факторов сплайсинга, таких как U2AF (U2AF65 и U2AF35) и SF3A (SF3A1, SF3A2 и SF3A3), в расположенную позади точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга. Точка ветвления и 3'-сайт сплайсинга могут или необязательно могут быть частично или полностью заняты транс факторами в отсутствие соединения, но было показано, что они становятся более заняты после того, как соединению обеспечило образование функционального комплекса U1 snRNP-iREMS. Было подробно рассмотрено взаимодействие этих ключевых элементов механизма сплайсинга, показывая, что в присутствии низкомолекулярных соединений-модификаторов сплайсинга, таких как, но конечно, без ограничения, соединения, описанные в данном документе, механизм сборки сплайсосомы на растущем iExon может быть опосредован взаимодействием последовательности iREMS с такими соединениями таким образом, чтобы последовательность интронного REMS функционировала в качестве сайта связывания U1 snRNP, с получением в результате сплайсинга интронных нуклеотидов в зрелом РНК-транскрипте в виде интронного экзона не дикого типа.

На фиг. 1A интронный REMS расположен в интроне 1 позади 5'-сайта сплайсинга экзона 1 (то есть 5'-сайта сплайсинга на 3'-конце экзона 1), последовательности первой точки ветвления (BP) и последовательности первого 3'-сайта сплайсинга iExon и перед последовательностью второй точки ветвления и последовательностью второго 3'-сайта сплайсинга экзона 2 в РНК-транскрипте (то есть предшественнике мРНК). В присутствии низкомолекулярного соединения-модификатора сплайсинга, описанного в данном документе, последовательность iREMS функционирует в качестве 5'-сайта сплайсинга, причем нуклеотиды между 5'-сайтом сплайсинга экзона 1 и первым 3'-сайтом сплайсинга iExon удаляют между Экзоном 1 и растущим интронным экзоном, а нуклеотиды между

интронным REMS и вторым 3'-сайтом сплайсинга удаляют между iExon 1a и Экзоном 2, обеспечивая таким образом соединение Экзона 2 и участка интрона, содержащего нуклеотиды от первого 3'-сайта сплайсинга до и включая NNGA интронного REMS, таким образом с введением полученного из интрона iExon 1a, создавая мРНК не дикого типа. В определенных аспектах фиг. 1A один или более элементов, необходимых, чтобы индуцировать сплайсинг, могут присутствовать эндогенно или могут быть введены и в любой конфигурации могут допускать распознавание механизмом сплайсинга в качестве «экзона», причем один или более элементов выбирают из группы, состоящей из интронного REMS, первой точки ветвления, первого 3'-сайта сплайсинга, второй точки ветвления и второго 3'-сайта сплайсинга. Хотя в данном случае проиллюстрирован Интрон 1, когда результатом конфигурации в этом случае является iExon не дикого типа, эта концепция в общем применима к любому другому интрону в РНК-транскрипте.

На фиг. 1B интронный REMS расположен в интроне РНК-транскрипта позади 5'-сайта сплайсинга экзона 1 (то есть 5'-сайта сплайсинга на 3'-конце экзона 1) и впереди последовательности точки ветвления интрона 1 и последовательности 3'-сайта сплайсинга экзона 2 (то есть 3'-сайта сплайсинга на 5'-конце экзона 2). В присутствии низкомолекулярного соединения-модификатора сплайсинга, описанного в данном документе, нуклеотиды между 5'-сайтом сплайсинга экзона 1 и интронным REMS сохраняют, а нуклеотиды между интронным REMS и последовательностью 3'-сайта сплайсинга Интрона 1 (за исключением нуклеотидов NNGA интронного REMS) удаляют, обеспечивая соединение Экзона 1 и участка интрона, содержащего нуклеотиды от нуклеотидов рядом с 5'-сайтом сплайсинга экзона 1 до и включая NNGA интронного REMS и нуклеотиды Экзона 2. Хотя в данном случае проиллюстрирован пример конкретной конфигурации для экзона 1, эта концепция в общем применима к любому другому экзону, который имеет другой расположенный позади экзон. Элементы, необходимые, чтобы индуцировать сплайсинг eExon, могут присутствовать в любой конфигурации, допускающей распознавание механизмом сплайсинга в качестве «экзона». Соответственно, в присутствии соединения-модификатора сплайсинга сплайсосома распознает элементы в качестве экзонных границ для удаления промежуточных интронных нуклеотидов между этими границами. Конфигурация в этом случае приводит к eExon с удлинением расположенного впереди экзона на его 3'-конце.

На фиг. 1C интронный REMS расположен в интроне 2 позади 5'-сайта сплайсинга Экзона 2 (то есть 5'-сайта сплайсинга на 3'-конце экзона 2) и расположен впереди последовательности точки ветвления Интрона 2 и последовательности 3'-сайта сплайсинга экзона 3 (то есть 3'-сайта сплайсинга на 5'-конце экзона 3) в РНК-транскрипте. В присутствии низкомолекулярного соединения-модификатора сплайсинга, описанного в данном документе, нуклеотиды между интронным REMS и последовательностью 3'-сайта сплайсинга Экзона 3 удаляют, обеспечивая соединение Экзона 3 и участка интрона, содержащего нуклеотиды от нуклеотидов рядом с 5'-сайтом сплайсинга Экзона 2 до и включая NNGA интронного REMS. В этом примере на

эндогенную реакцию сплайсинга между Экзоном 1 и Экзоном 2 не влияет присутствие соединения, описанного в данном документе, приводя к полному удалению интрона 1. Хотя в данном случае проиллюстрировано для экзона 2, эта концепция в общем применима к любому другому растущему экзону, то есть экзону, который расположен между по меньшей мере одним расположенным впереди экзоном и одним расположенным позади экзоном одного и того же пре-мРНК-транскрипта.

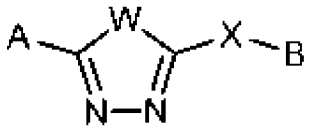
В рамках настоящего изобретения «5'-сайт сплайсинга экзона» и тому подобное относится к 5'-сайту сплайсинга на 3'-конце экзона, расположенного впереди последовательности iREMS, тогда как «3'-сайт сплайсинга экзона» и тому подобное относится к 3'-сайту сплайсинга на 5'-конце экзона позади последовательности iREMS.

В присутствии низкомолекулярного соединения-модификатора сплайсинга, описанного в данном документе, нуклеотиды iREMS, сохраняемые при образовании iExon или eExon, выбирают из группы, состоящей из ANGA, CNGA, GNGA, UNGA, NAGA, NCGA, NGGA, NUGA, AAGA, ACGA, AGGA, AUGA, CAGA, CCGA, CGGA, CUGA, GAGA, GCGA, GGGA, GUGA, UAGA, UCGA, UGGA и UUGA. Включение iExon или образование eExon может привести к РНК-транскрипту, имеющему измененную или усеченную открытую рамку считывания из-за включения сохраняющей рамку последовательности, сдвига рамки, преждевременного стоп-кодона или внутренней вставки или делеции (в результате взаимоисключающего альтернативного сплайсинга) внутри открытой рамки считывания. В других аспектах, обусловленных не взаимоисключающим альтернативным сплайсингом, включение iExon или образование eExon может привести к зрелой мРНК, имеющей функциональную открытую рамку считывания, продуцирующую новый белок, который может быть или не быть функциональным или может быть нестабильным и быстро распадаться. Ожидается, что РНК-транскрипты, имеющие измененную или усеченную открытую рамку считывания, будут присутствовать в небольшом количестве и могут быть субстратами для нонсенс-опосредованного распада, nonstop-деградации, no-go-деградации, зависимого от трансляции распада, опосредованного iExon декэппинга, образования альтернативного 3'-конца и полиаденилирования и, таким образом, имеют низкое содержание. Любые РНК-транскрипты, модифицированные с помощью опосредованного интронным REMS альтернативного сплайсинга, также могут иметь измененную стабильность, измененный внутриклеточный транспорт, измененную эффективность образования 3'-конца и измененную эффективность трансляции. В аспектах, описанных в данном документе, термин «сохраняющая рамку последовательность» относится к включению последовательности, которая изменяет открытую рамку считывания, но сохраняет нуклеотидные тримеры между инициирующим и стоп-кодоном в зрелой мРНК. В аспектах, описанных в данном документе, термин «взаимоисключающий альтернативный сплайсинг» относится к выбору между двумя экзонами или группами экзонов, какой экзон или группа экзонов из двух будет сплайсирована. Другими словами, события взаимоисключающего сплайсинга не являются независимыми, оставляя для сплайсинга

только один из экзонов или групп экзонов в РНК, но не оба (то есть «взаимно исключают»). Например, включение iExon, как такового, не может привести к делеции. Однако, в событии взаимоисключающего альтернативного сплайсинга такое включение также может приводить к пропуску экзона впереди или позади iExon и делеции при сплайсинге одного экзона или другого. В других аспектах, описанных в данном документе, термин «не взаимоисключающий альтернативный сплайсинг» относится к событиям независимого сплайсинга, в которых один или другой или оба экзона или групп экзонов в РНК могут быть сплайсированы.

Соответственно, в одном аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества РНК-транскриптов, получаемых из РНК-предшественника, содержащего эндогенный или неэндогенный интронный REMS. В другом аспекте в данном документе представлены искусственные генетические конструкции, содержащие эндогенный или неэндогенный интронный REMS, которые можно использовать в контексте, например, генной терапии или анализов по гену-репортеру. В другом аспекте в данном документе представлены способы изменения эндогенных генов таким образом, чтобы они содержали интронный REMS или дополнительный интронный REMS.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного или более РНК-транскриптов (например, мРНК-транскриптов) или их белков, экспрессируемых в виде продукта одного или более генов, причем предшественники РНК-транскриптов, транскрибируемые одним или более генами, содержат интронный REMS, причем способы включают введение в контакт клетки с соединением формулы (I):



(I)

или его формой, причем W, X, A и B соответствуют определению в данном документе.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего Интронный Элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), причем способ включает введение в контакт клетки, содержащей РНК-предшественник с соединением формулы (I) или его формой, причем интронный REMS содержит последовательность NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем РНК-предшественником является ген, описанный в данном документе. В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), причем способ включает введение РНК-предшественника в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем интронный REMS содержит

последовательность NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем РНК-предшественником является ген, описанный в данном документе. В некоторых аспектах интронный REMS содержит последовательность NNGAguragu (SEQ ID NO: 3) на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В определенных аспектах интронный REMS содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgurngn (SEQ ID NO: 4), CNGAgurngn (SEQ ID NO: 5), GNGAgurngn (SEQ ID NO: 6), UNGAgurngn (SEQ ID NO: 7), NAGAgurngn (SEQ ID NO: 8), NCGAgurngn (SEQ ID NO: 9), NGGAgurngn (SEQ ID NO: 10), NUGAgurngn (SEQ ID NO: 11), AAGAgurngn (SEQ ID NO: 12), ACGAgurngn (SEQ ID NO: 13), AGGAgurngn (SEQ ID NO: 14), AUGAgurngn (SEQ ID NO: 15), CAGAgurngn (SEQ ID NO: 16), CCGAgurngn (SEQ ID NO: 17), CGGAgurngn (SEQ ID NO: 18), CUGAgurngn (SEQ ID NO: 19), GAGAgurngn (SEQ ID NO: 20), GCGAgurngn (SEQ ID NO: 21), GGGAgurngn (SEQ ID NO: 22), GUGAgurngn (SEQ ID NO: 23), UAGAgurngn (SEQ ID NO: 24), UCGAgurngn (SEQ ID NO: 25), UGGAgurngn (SEQ ID NO: 26) и UUGAgurngn (SEQ ID NO: 27), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид.

В некоторых аспектах интронный REMS содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAguragu (SEQ ID NO: 28), CNGAguragu (SEQ ID NO: 29), GNGAguragu (SEQ ID NO: 30), UNGAguragu (SEQ ID NO: 31), NAGAguragu (SEQ ID NO: 32), NCGAguragu (SEQ ID NO: 33), NGGAguragu (SEQ ID NO: 34), NUGAguragu (SEQ ID NO: 35), AAGAguragu (SEQ ID NO: 36), ACGAguragu (SEQ ID NO: 37), AGGAguragu (SEQ ID NO: 38), AUGAguragu (SEQ ID NO: 39), CAGAguragu (SEQ ID NO: 40), CCGAguragu (SEQ ID NO: 41), CGGAguragu (SEQ ID NO: 42), CUGAguragu (SEQ ID NO: 43), GAGAguragu (SEQ ID NO: 44), GCGAguragu (SEQ ID NO: 45), GGGAguragu (SEQ ID NO: 46), GUGAguragu (SEQ ID NO: 47), UAGAguragu (SEQ ID NO: 48), UCGAguragu (SEQ ID NO: 49), UGGAguragu (SEQ ID NO: 50) и UUGAguragu (SEQ ID NO: 51) на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин.

В конкретном аспекте интронный REMS, упоминаемый в способе или искусственной генетической конструкции, описанной в данном документе, содержит, на уровне РНК, последовательность, представленную в Таблице 1 (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид):

Таблица 1. Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
4	ANGAgurngn	5	CNGAgurngn	6	GNGAgurngn	7	UNGAgurngn

8	NAGAgurngn	9	NCGAgurngn	10	NGGAgurngn	11	NUGAgurngn
12	AAGAgurngn	13	ACGAgurngn	14	AGGAgurngn	15	AUGAgurngn
16	CAGAgurngn	17	CCGAgurngn	18	CGGAgurngn	19	CUGAgurngn
20	GAGAgurngn	21	GCGAgurngn	22	GGGAgurngn	23	GUGAgurngn
24	UAGAgurngn	25	UCGAgurngn	52	UGGAgurngn	53	UUGAgurngn

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
54	ANGAguragn	55	ANGAgurcgn	56	ANGAgurggn	57	ANGAgurugn
58	NAGAguragn	59	NAGAgurcgn	60	NAGAgurggn	61	NAGAgurugn
62	AAGAguragn	63	AAGAgurcgn	64	AAGAgurggn	65	AAGAgurugn
66	CAGAguragn	67	CAGAgurcgn	68	CAGAgurggn	69	CAGAgurugn
70	GAGAguragn	71	GAGAgurcgn	72	GAGAgurggn	73	GAGAgurugn
74	UAGAguragn	75	UAGAgurcgn	76	UAGAgurggn	77	UAGAgurugn
78	CNGAguragn	79	CNGAgurcgn	80	CNGAgurggn	81	CNGAgurugn
82	NCGAguragn	83	NCGAgurcgn	84	NCGAgurggn	85	NCGAgurugn
86	ACGAguragn	87	ACGAgurcgn	88	ACGAgurggn	89	ACGAgurugn
90	CCGAguragn	91	CCGAgurcgn	92	CCGAgurggn	93	CCGAgurugn
94	GCGAguragn	95	GCGAgurcgn	96	GCGAgurggn	97	GCGAgurugn
98	UCGAguragn	99	UCGAgurcgn	100	UCGAgurggn	101	UCGAgurugn
102	GNGAguragn	103	GNGAgurcgn	104	GNGAgurggn	105	GNGAgurugn
106	NGGAguragn	107	NGGAgurcgn	108	NGGAgurggn	109	NGGAgurugn
110	AGGAguragn	111	AGGAgurcgn	112	AGGAgurggn	113	AGGAgurugn
114	CGGAguragn	115	CGGAgurcgn	116	CGGAgurggn	117	CGGAgurugn
118	GGGAguragn	119	GGGAgurcgn	120	GGGAgurggn	121	GGGAgurugn
122	UGGAguragn	123	UGGAgurcgn	124	UGGAgurggn	125	UGGAgurugn
126	UNGAguragn	127	UNGAgurcgn	128	UNGAgurggn	129	UNGAgurugn
130	NUGAguragn	131	NUGAgurcgn	132	NUGAgurggn	133	NUGAgurugn
134	AUGAguragn	135	AUGAgurcgn	136	AUGAgurggn	137	AUGAgurugn
138	CUGAguragn	139	CUGAgurcgn	140	CUGAgurggn	141	CUGAgurugn
142	GUGAguragn	143	GUGAgurcgn	144	GUGAgurggn	145	GUGAgurugn
146	UUGAguragn	147	UUGAgurcgn	148	UUGAgurggn	149	UUGAgurugn

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
150	ANGAguraga	151	ANGAgurcga	152	ANGAgurgga	153	ANGAguruga
154	NAGAguraga	155	NAGAgurcga	156	NAGAgurgga	157	NAGAguruga
158	AAGAguraga	159	AAGAgurcga	160	AAGAgurgga	161	AAGAguruga
162	CAGAguraga	163	CAGAgurcga	164	CAGAgurgga	165	CAGAguruga
166	GAGAguraga	167	GAGAgurcga	168	GAGAgurgga	169	GAGAguruga
170	UAGAguraga	171	UAGAgurcga	172	UAGAgurgga	173	UAGAguruga
174	CNGAguraga	175	CNGAgurcga	176	CNGAgurgga	177	CNGAguruga
178	NCGAguraga	179	NCGAgurcga	180	NCGAgurgga	181	NCGAguruga
182	ACGAguraga	183	ACGAgurcga	184	ACGAgurgga	185	ACGAguruga
186	CCGAguraga	187	CCGAgurcga	188	CCGAgurgga	189	CCGAguruga
190	GCGAguraga	191	GCGAgurcga	192	GCGAgurgga	193	GCGAguruga
194	UCGAguraga	195	UCGAgurcga	196	UCGAgurgga	197	UCGAguruga
198	GNGAguraga	199	GNGAgurcga	200	GNGAgurgga	201	GNGAguruga
202	NGGAguraga	203	NGGAgurcga	204	NGGAgurgga	205	NGGAguruga
206	AGGAguraga	207	AGGAgurcga	208	AGGAgurgga	209	AGGAguruga
210	CGGAguraga	211	CGGAgurcga	212	CGGAgurgga	213	CGGAguruga
214	GGGAguraga	215	GGGAgurcga	216	GGGAgurgga	217	GGGAguruga
218	UGGAguraga	219	UGGAgurcga	220	UGGAgurgga	221	UGGAguruga
222	UNGAguraga	223	UNGAgurcga	224	UNGAgurgga	225	UNGAguruga
226	NUGAguraga	227	NUGAgurcga	228	NUGAgurgga	229	NUGAguruga
230	AUGAguraga	231	AUGAgurcga	232	AUGAgurgga	233	AUGAguruga
234	CUGAguraga	235	CUGAgurcga	236	CUGAgurgga	237	CUGAguruga
238	GUGAguraga	239	GUGAgurcga	240	GUGAgurgga	241	GUGAguruga
242	UUGAguraga	243	UUGAgurcga	244	UUGAgurgga	245	UUGAguruga

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
246	ANGAguragc	247	ANGAgurcgc	248	ANGAgurggc	249	ANGAgurugc

250	NAGAguragc	251	NAGAgurcgc	252	NAGAgurggc	253	NAGAgurugc
254	AAGAguragc	255	AAGAgurcgc	256	AAGAgurggc	257	AAGAgurugc
258	CAGAguragc	259	CAGAgurcgc	260	CAGAgurggc	261	CAGAgurugc
262	GAGAguragc	263	GAGAgurcgc	264	GAGAgurggc	265	GAGAgurugc
266	UAGAguragc	267	UAGAgurcgc	268	UAGAgurggc	269	UAGAgurugc
270	CNGAguragc	271	CNGAgurcgc	272	CNGAgurggc	273	CNGAgurugc
274	NCGAguragc	275	NCGAgurcgc	276	NCGAgurggc	277	NCGAgurugc
278	ACGAguragc	279	ACGAgurcgc	280	ACGAgurggc	281	ACGAgurugc
282	CCGAguragc	283	CCGAgurcgc	284	CCGAgurggc	285	CCGAgurugc
286	GCGAguragc	287	GCGAgurcgc	288	GCGAgurggc	289	GCGAgurugc
290	UCGAguragc	291	UCGAgurcgc	292	UCGAgurggc	293	UCGAgurugc
294	GNGAguragc	295	GNGAgurcgc	296	GNGAgurggc	297	GNGAgurugc
298	NGGAguragc	299	NGGAgurcgc	300	NGGAgurggc	301	NGGAgurugc
302	AGGAguragc	303	AGGAgurcgc	304	AGGAgurggc	305	AGGAgurugc
306	CGGAguragc	307	CGGAgurcgc	308	CGGAgurggc	309	CGGAgurugc
310	GGGAguragc	311	GGGAgurcgc	312	GGGAgurggc	313	GGGAgurugc
314	UGGAguragc	315	UGGAgurcgc	316	UGGAgurggc	317	UGGAgurugc
318	UNGAguragc	319	UNGAgurcgc	320	UNGAgurggc	321	UNGAgurugc
322	NUGAguragc	323	NUGAgurcgc	324	NUGAgurggc	325	NUGAgurugc
326	AUGAguragc	327	AUGAgurcgc	328	AUGAgurggc	329	AUGAgurugc
330	CUGAguragc	331	CUGAgurcgc	332	CUGAgurggc	333	CUGAgurugc
334	GUGAguragc	335	GUGAgurcgc	336	GUGAgurggc	337	GUGAgurugc
338	UUGAguragc	339	UUGAgurcgc	340	UUGAgurggc	341	UUGAgurugc

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
342	ANGAguragg	343	ANGAgurcgg	344	ANGAgurggg	345	ANGAgurugg
346	NAGAguragg	347	NAGAgurcgg	348	NAGAgurggg	349	NAGAgurugg
350	AAGAguragg	351	AAGAgurcgg	352	AAGAgurggg	353	AAGAgurugg
354	CAGAguragg	355	CAGAgurcgg	356	CAGAgurggg	357	CAGAgurugg
358	GAGAguragg	359	GAGAgurcgg	360	GAGAgurggg	361	GAGAgurugg
362	UAGAguragg	363	UAGAgurcgg	364	UAGAgurggg	365	UAGAgurugg

366	CNGAguragg	367	CNGAgurcgg	368	CNGAgurggg	369	CNGAgurugg
370	NCGAguragg	371	NCGAgurcgg	372	NCGAgurggg	373	NCGAgurugg
374	ACGAguragg	375	ACGAgurcgg	376	ACGAgurggg	377	ACGAgurugg
378	CCGAguragg	379	CCGAgurcgg	380	CCGAgurggg	381	CCGAgurugg
382	GCGAguragg	383	GCGAgurcgg	384	GCGAgurggg	385	GCGAgurugg
386	UCGAguragg	387	UCGAgurcgg	388	UCGAgurggg	389	UCGAgurugg
390	GNGAguragg	391	GNGAgurcgg	392	GNGAgurggg	393	GNGAgurugg
394	NGGAguragg	395	NGGAgurcgg	396	NGGAgurggg	397	NGGAgurugg
398	AGGAguragg	399	AGGAgurcgg	400	AGGAgurggg	401	AGGAgurugg
402	CGGAguragg	403	CGGAgurcgg	404	CGGAgurggg	405	CGGAgurugg
406	GGGAguragg	407	GGGAgurcgg	408	GGGAgurggg	409	GGGAgurugg
410	UGGAguragg	411	UGGAgurcgg	412	UGGAgurggg	413	UGGAgurugg
414	UNGAguragg	415	UNGAgurcgg	416	UNGAgurggg	417	UNGAgurugg
418	NUGAguragg	419	NUGAgurcgg	420	NUGAgurggg	421	NUGAgurugg
422	AUGAguragg	423	AUGAgurcgg	424	AUGAgurggg	425	AUGAgurugg
426	CUGAguragg	427	CUGAgurcgg	428	CUGAgurggg	429	CUGAgurugg
430	GUGAguragg	431	GUGAgurcgg	432	GUGAgurggg	433	GUGAgurugg
434	UUGAguragg	435	UUGAgurcgg	436	UUGAgurggg	437	UUGAgurugg

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
28	ANGAguragu	438	ANGAgurcgu	439	ANGAgurggu	440	ANGAgurugu
32	NAGAguragu	441	NAGAgurcgu	442	NAGAgurggu	443	NAGAgurugu
36	AAGAguragu	444	AAGAgurcgu	445	AAGAgurggu	446	AAGAgurugu
40	CAGAguragu	447	CAGAgurcgu	448	CAGAgurggu	449	CAGAgurugu
44	GAGAguragu	450	GAGAgurcgu	451	GAGAgurggu	452	GAGAgurugu
48	UAGAguragu	453	UAGAgurcgu	454	UAGAgurggu	455	UAGAgurugu
29	CNGAguragu	456	CNGAgurcgu	457	CNGAgurggu	458	CNGAgurugu
33	NCGAguragu	459	NCGAgurcgu	460	NCGAgurggu	461	NCGAgurugu
37	ACGAguragu	462	ACGAgurcgu	463	ACGAgurggu	464	ACGAgurugu
41	CCGAguragu	465	CCGAgurcgu	466	CCGAgurggu	467	CCGAgurugu
45	GCGAguragu	468	GCGAgurcgu	469	GCGAgurggu	470	GCGAgurugu

49	UCGAguragu	471	UCGAgurcgu	472	UCGAgurggu	473	UCGAgurugu
30	GNGAguragu	474	GNGAgurcgu	475	GNGAgurggu	476	GNGAgurugu
34	NGGAguragu	477	NGGAgurcgu	478	NGGAgurggu	479	NGGAgurugu
38	AGGAguragu	480	AGGAgurcgu	481	AGGAgurggu	482	AGGAgurugu
42	CGGAguragu	483	CGGAgurcgu	484	CGGAgurggu	485	CGGAgurugu
46	GGGAguragu	486	GGGAgurcgu	487	GGGAgurggu	488	GGGAgurugu
489	UGGAguragu	490	UGGAgurcgu	491	UGGAgurggu	492	UGGAgurugu
31	UNGAguragu	493	UNGAgurcgu	494	UNGAgurggu	495	UNGAgurugu
35	NUGAguragu	496	NUGAgurcgu	497	NUGAgurggu	498	NUGAgurugu
39	AUGAguragu	499	AUGAgurcgu	500	AUGAgurggu	501	AUGAgurugu
43	CUGAguragu	502	CUGAgurcgu	503	CUGAgurggu	504	CUGAgurugu
47	GUGAguragu	505	GUGAgurcgu	506	GUGAgurggu	507	GUGAgurugu
508	UUGAguragu	509	UUGAgurcgu	510	UUGAgurggu	511	UUGAgurugu

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
512	ANGAgurnga	513	ANGAgurngc	514	ANGAgurngg	515	ANGAgurngu
516	NAGAgurnga	517	NAGAgurngc	518	NAGAgurngg	519	NAGAgurngu
520	AAGAgurnga	521	AAGAgurngc	522	AAGAgurngg	523	AAGAgurngu
524	CAGAgurnga	525	CAGAgurngc	526	CAGAgurngg	527	CAGAgurngu
528	GAGAgurnga	529	GAGAgurngc	530	GAGAgurngg	531	GAGAgurngu
532	UAGAgurnga	533	UAGAgurngc	534	UAGAgurngg	535	UAGAgurngu
536	CNGAgurnga	537	CNGAgurngc	538	CNGAgurngg	539	CNGAgurngu
540	NCGAgurnga	541	NCGAgurngc	542	NCGAgurngg	543	NCGAgurngu
544	ACGAgurnga	545	ACGAgurngc	546	ACGAgurngg	547	ACGAgurngu
548	CCGAgurnga	549	CCGAgurngc	550	CCGAgurngg	551	CCGAgurngu
552	GCGAgurnga	553	GCGAgurngc	554	GCGAgurngg	555	GCGAgurngu
556	UCGAgurnga	557	UCGAgurngc	558	UCGAgurngg	559	UCGAgurngu
560	GNGAgurnga	561	GNGAgurngc	562	GNGAgurngg	563	GNGAgurngu
564	NGGAgurnga	565	NGGAgurngc	566	NGGAgurngg	567	NGGAgurngu
568	AGGAgurnga	569	AGGAgurngc	570	AGGAgurngg	571	AGGAgurngu
572	CGGAgurnga	573	CGGAgurngc	574	CGGAgurngg	575	CGGAgurngu

576	GGGAgurnga	577	GGGAgurngc	578	GGGAgurngg	579	GGGAgurngu
580	UGGAgurnga	581	UGGAgurngc	582	UGGAgurngg	583	UGGAgurngu
584	UNGAgurnga	585	UNGAgurngc	586	UNGAgurngg	587	UNGAgurngu
588	NUGAgurnga	589	NUGAgurngc	590	NUGAgurngg	591	NUGAgurngu
592	AUGAgurnga	593	AUGAgurngc	594	AUGAgurngg	595	AUGAgurngu
596	CUGAgurnga	597	CUGAgurngc	598	CUGAgurngg	599	CUGAgurngu
600	GUGAgurnga	601	GUGAgurngc	602	GUGAgurngg	603	GUGAgurngu
604	UUGAgurnga	605	UUGAgurngc	606	UUGAgurngg	607	UUGAgurngu

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
608	ANGAguangn	609	ANGAguaagn	610	ANGAguacgn	611	ANGAguaggn
612	NAGAguangn	613	NAGAguaagn	614	NAGAguacgn	615	NAGAguaggn
616	AAGAguangn	617	AAGAguaagn	618	AAGAguacgn	619	AAGAguaggn
620	CAGAguangn	621	CAGAguaagn	622	CAGAguacgn	623	CAGAguaggn
624	GAGAguangn	625	GAGAguaagn	626	GAGAguacgn	627	GAGAguaggn
628	UAGAguangn	629	UAGAguaagn	630	UAGAguacgn	631	UAGAguaggn
632	CNGAguangn	633	CNGAguaagn	634	CNGAguacgn	635	CNGAguaggn
636	NCGAguangn	637	NCGAguaagn	638	NCGAguacgn	639	NCGAguaggn
640	ACGAguangn	641	ACGAguaagn	642	ACGAguacgn	643	ACGAguaggn
644	CCGAguangn	645	CCGAguaagn	646	CCGAguacgn	647	CCGAguaggn
648	GCGAguangn	649	GCGAguaagn	650	GCGAguacgn	651	GCGAguaggn
652	UCGAguangn	653	UCGAguaagn	654	UCGAguacgn	655	UCGAguaggn
656	GNGAguangn	657	GNGAguaagn	658	GNGAguacgn	659	GNGAguaggn
660	NGGAguangn	661	NGGAguaagn	662	NGGAguacgn	663	NGGAguaggn
664	AGGAguangn	665	AGGAguaagn	666	AGGAguacgn	667	AGGAguaggn
668	CGGAguangn	669	CGGAguaagn	670	CGGAguacgn	671	CGGAguaggn
672	GGGAguangn	673	GGGAguaagn	674	GGGAguacgn	675	GGGAguaggn
676	UGGAguangn	677	UGGAguaagn	678	UGGAguacgn	679	UGGAguaggn
680	UNGAguangn	681	UNGAguaagn	682	UNGAguacgn	683	UNGAguaggn
684	NUGAguangn	685	NUGAguaagn	686	NUGAguacgn	687	NUGAguaggn
688	AUGAguangn	689	AUGAguaagn	690	AUGAguacgn	691	AUGAguaggn

692	CUGAguangn	693	CUGAguaagn	694	CUGAguacgn	695	CUGAguaggn
696	GUGAguangn	697	GUGAguaagn	698	GUGAguacgn	699	GUGAguaggn
700	UUGAguangn	701	UUGAguaagn	702	UUGAguacgn	703	UUGAguaggn

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
704	ANGAguaugn	705	ANGAguaaga	706	ANGAguacga	707	ANGAguagga
708	NAGAguaugn	709	NAGAguaaga	710	NAGAguacga	711	NAGAguagga
712	AAGAguaugn	713	AAGAguaaga	714	AAGAguacga	715	AAGAguagga
716	CAGAguaugn	717	CAGAguaaga	718	CAGAguacga	719	CAGAguagga
720	GAGAguaugn	721	GAGAguaaga	722	GAGAguacga	723	GAGAguagga
724	UAGAguaugn	725	UAGAguaaga	726	UAGAguacga	727	UAGAguagga
728	CNGAguaugn	729	CNGAguaaga	730	CNGAguacga	731	CNGAguagga
732	NCGAguaugn	733	NCGAguaaga	734	NCGAguacga	735	NCGAguagga
736	ACGAguaugn	737	ACGAguaaga	738	ACGAguacga	739	ACGAguagga
740	CCGAguaugn	741	CCGAguaaga	742	CCGAguacga	743	CCGAguagga
744	GCGAguaugn	745	GCGAguaaga	746	GCGAguacga	747	GCGAguagga
748	UCGAguaugn	749	UCGAguaaga	750	UCGAguacga	751	UCGAguagga
752	GNGAguaugn	753	GNGAguaaga	754	GNGAguacga	755	GNGAguagga
756	NGGAguaugn	757	NGGAguaaga	758	NGGAguacga	759	NGGAguagga
760	AGGAguaugn	761	AGGAguaaga	762	AGGAguacga	763	AGGAguagga
764	CGGAguaugn	765	CGGAguaaga	766	CGGAguacga	767	CGGAguagga
768	GGGAguaugn	769	GGGAguaaga	770	GGGAguacga	771	GGGAguagga
772	UGGAguaugn	773	UGGAguaaga	774	UGGAguacga	775	UGGAguagga
776	UNGAguaugn	777	UNGAguaaga	778	UNGAguacga	779	UNGAguagga
780	NUGAguaugn	781	NUGAguaaga	782	NUGAguacga	783	NUGAguagga
784	AUGAguaugn	785	AUGAguaaga	786	AUGAguacga	787	AUGAguagga
788	CUGAguaugn	789	CUGAguaaga	790	CUGAguacga	791	CUGAguagga
792	GUGAguaugn	793	GUGAguaaga	794	GUGAguacga	795	GUGAguagga
796	UUGAguaugn	797	UUGAguaaga	798	UUGAguacga	799	UUGAguagga

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
800	ANGAguauga	801	ANGAguaagc	802	ANGAguacgc	803	ANGAguaggc
804	NAGAguauga	805	NAGAguaagc	806	NAGAguacgc	807	NAGAguaggc
808	AAGAguauga	809	AAGAguaagc	810	AAGAguacgc	811	AAGAguaggc
812	CAGAguauga	813	CAGAguaagc	814	CAGAguacgc	815	CAGAguaggc
816	GAGAguauga	817	GAGAguaagc	818	GAGAguacgc	819	GAGAguaggc
820	UAGAguauga	821	UAGAguaagc	822	UAGAguacgc	823	UAGAguaggc
824	CNGAguauga	825	CNGAguaagc	826	CNGAguacgc	827	CNGAguaggc
828	NCGAguauga	829	NCGAguaagc	830	NCGAguacgc	831	NCGAguaggc
832	ACGAguauga	833	ACGAguaagc	834	ACGAguacgc	835	ACGAguaggc
836	CCGAguauga	837	CCGAguaagc	838	CCGAguacgc	839	CCGAguaggc
840	GCGAguauga	841	GCGAguaagc	842	GCGAguacgc	843	GCGAguaggc
844	UCGAguauga	845	UCGAguaagc	846	UCGAguacgc	847	UCGAguaggc
848	GNGAguauga	849	GNGAguaagc	850	GNGAguacgc	851	GNGAguaggc
852	NGGAguauga	853	NGGAguaagc	854	NGGAguacgc	855	NGGAguaggc
856	AGGAguauga	857	AGGAguaagc	858	AGGAguacgc	859	AGGAguaggc
860	CGGAguauga	861	CGGAguaagc	862	CGGAguacgc	863	CGGAguaggc
864	GGGAguauga	865	GGGAguaagc	866	GGGAguacgc	867	GGGAguaggc
868	UGGAguauga	869	UGGAguaagc	870	UGGAguacgc	871	UGGAguaggc
872	UNGAguauga	873	UNGAguaagc	874	UNGAguacgc	875	UNGAguaggc
876	NUGAguauga	877	NUGAguaagc	878	NUGAguacgc	879	NUGAguaggc
880	AUGAguauga	881	AUGAguaagc	882	AUGAguacgc	883	AUGAguaggc
884	CUGAguauga	885	CUGAguaagc	886	CUGAguacgc	887	CUGAguaggc
888	GUGAguauga	889	GUGAguaagc	890	GUGAguacgc	891	GUGAguaggc
892	UUGAguauga	893	UUGAguaagc	894	UUGAguacgc	895	UUGAguaggc

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
896	ANGAguaugc	897	ANGAguaagg	898	ANGAguacgg	899	ANGAguaggg
900	NAGAguaugc	901	NAGAguaagg	902	NAGAguacgg	903	NAGAguaggg

904	AAGAguaugc	905	AAGAguaagg	906	AAGAguacgg	907	AAGAguaggg
908	CAGAguaugc	909	CAGAguaagg	910	CAGAguacgg	911	CAGAguaggg
912	GAGAguaugc	913	GAGAguaagg	914	GAGAguacgg	915	GAGAguaggg
916	UAGAguaugc	917	UAGAguaagg	918	UAGAguacgg	919	UAGAguaggg
920	CNGAguaugc	921	CNGAguaagg	922	CNGAguacgg	923	CNGAguaggg
924	NCGAguaugc	925	NCGAguaagg	926	NCGAguacgg	927	NCGAguaggg
928	ACGAguaugc	929	ACGAguaagg	930	ACGAguacgg	931	ACGAguaggg
932	CCGAguaugc	933	CCGAguaagg	934	CCGAguacgg	935	CCGAguaggg
936	GCGAguaugc	937	GCGAguaagg	938	GCGAguacgg	939	GCGAguaggg
940	UCGAguaugc	941	UCGAguaagg	942	UCGAguacgg	943	UCGAguaggg
944	GNGAguaugc	945	GNGAguaagg	946	GNGAguacgg	947	GNGAguaggg
948	NGGAguaugc	949	NGGAguaagg	950	NGGAguacgg	951	NGGAguaggg
952	AGGAguaugc	953	AGGAguaagg	954	AGGAguacgg	955	AGGAguaggg
956	CGGAguaugc	957	CGGAguaagg	958	CGGAguacgg	959	CGGAguaggg
960	GGGAguaugc	961	GGGAguaagg	962	GGGAguacgg	963	GGGAguaggg
964	UGGAguaugc	965	UGGAguaagg	966	UGGAguacgg	967	UGGAguaggg
968	UNGAguaugc	969	UNGAguaagg	970	UNGAguacgg	971	UNGAguaggg
972	NUGAguaugc	973	NUGAguaagg	974	NUGAguacgg	975	NUGAguaggg
976	AUGAguaugc	977	AUGAguaagg	978	AUGAguacgg	979	AUGAguaggg
980	CUGAguaugc	981	CUGAguaagg	982	CUGAguacgg	983	CUGAguaggg
984	GUGAguaugc	985	GUGAguaagg	986	GUGAguacgg	987	GUGAguaggg
988	UUGAguaugc	989	UUGAguaagg	990	UUGAguacgg	991	UUGAguaggg

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
992	ANGAguaugg	993	ANGAguaagu	994	ANGAguacgu	995	ANGAguaggu
996	NAGAguaugg	997	NAGAguaagu	998	NAGAguacgu	999	NAGAguaggu
1000	AAGAguaugg	1001	AAGAguaagu	1002	AAGAguacgu	1003	AAGAguaggu
1004	CAGAguaugg	1005	CAGAguaagu	1006	CAGAguacgu	1007	CAGAguaggu
1008	GAGAguaugg	1009	GAGAguaagu	1010	GAGAguacgu	1011	GAGAguaggu
1012	UAGAguaugg	1013	UAGAguaagu	1014	UAGAguacgu	1015	UAGAguaggu
1016	CNGAguaugg	1017	CNGAguaagu	1018	CNGAguacgu	1019	CNGAguaggu

1020	NCGAguaugg	1021	NCGAguaagu	1022	NCGAguacgu	1023	NCGAguaggu
1024	ACGAguaugg	1025	ACGAguaagu	1026	ACGAguacgu	1027	ACGAguaggu
1028	CCGAguaugg	1029	CCGAguaagu	1030	CCGAguacgu	1031	CCGAguaggu
1032	GCGAguaugg	1033	GCGAguaagu	1034	GCGAguacgu	1035	GCGAguaggu
1036	UCGAguaugg	1037	UCGAguaagu	1038	UCGAguacgu	1039	UCGAguaggu
1040	GNGAguaugg	1041	GNGAguaagu	1042	GNGAguacgu	1043	GNGAguaggu
1044	NGGAguaugg	1045	NGGAguaagu	1046	NGGAguacgu	1047	NGGAguaggu
1048	AGGAguaugg	1049	AGGAguaagu	1050	AGGAguacgu	1051	AGGAguaggu
1052	CGGAguaugg	1053	CGGAguaagu	1054	CGGAguacgu	1055	CGGAguaggu
1056	GGGAguaugg	1057	GGGAguaagu	1058	GGGAguacgu	1059	GGGAguaggu
1060	UGGAguaugg	1061	UGGAguaagu	1062	UGGAguacgu	1063	UGGAguaggu
1064	UNGAguaugg	1065	UNGAguaagu	1066	UNGAguacgu	1067	UNGAguaggu
1068	NUGAguaugg	1069	NUGAguaagu	1070	NUGAguacgu	1071	NUGAguaggu
1072	AUGAguaugg	1073	AUGAguaagu	1074	AUGAguacgu	1075	AUGAguaggu
1076	CUGAguaugg	1077	CUGAguaagu	1078	CUGAguacgu	1079	CUGAguaggu
1080	GUGAguaugg	1081	GUGAguaagu	1082	GUGAguacgu	1083	GUGAguaggu
1084	UUGAguaugg	1085	UUGAguaagu	1086	UUGAguacgu	1087	UUGAguaggu

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1088	ANGAguaugu	1089	ANGAguanga	1090	ANGAguangc	1091	ANGAguangg
1092	NAGAguaugu	1093	NAGAguanga	1094	NAGAguangc	1095	NAGAguangg
1096	AAGAguaugu	1097	AAGAguanga	1098	AAGAguangc	1099	AAGAguangg
1100	CAGAguaugu	1101	CAGAguanga	1102	CAGAguangc	1103	CAGAguangg
1104	GAGAguaugu	1105	GAGAguanga	1106	GAGAguangc	1107	GAGAguangg
1108	UAGAguaugu	1109	UAGAguanga	1110	UAGAguangc	1111	UAGAguangg
1112	CNGAguaugu	1113	CNGAguanga	1114	CNGAguangc	1115	CNGAguangg
1116	NCGAguaugu	1117	NCGAguanga	1118	NCGAguangc	1119	NCGAguangg
1120	ACGAguaugu	1121	ACGAguanga	1122	ACGAguangc	1123	ACGAguangg
1124	CCGAguaugu	1125	CCGAguanga	1126	CCGAguangc	1127	CCGAguangg
1128	GCGAguaugu	1129	GCGAguanga	1130	GCGAguangc	1131	GCGAguangg
1132	UCGAguaugu	1133	UCGAguanga	1134	UCGAguangc	1135	UCGAguangg

1136	GNGAguaugu	1137	GNGAguanga	1138	GNGAguangc	1139	GNGAguangg
1140	NGGAguaugu	1141	NGGAguanga	1142	NGGAguangc	1143	NGGAguangg
1144	AGGAguaugu	1145	AGGAguanga	1146	AGGAguangc	1147	AGGAguangg
1148	CGGAguaugu	1149	CGGAguanga	1150	CGGAguangc	1151	CGGAguangg
1152	GGGAguaugu	1153	GGGAguanga	1154	GGGAguangc	1155	GGGAguangg
1156	UGGAguaugu	1157	UGGAguanga	1158	UGGAguangc	1159	UGGAguangg
1160	UNGAguaugu	1161	UNGAguanga	1162	UNGAguangc	1163	UNGAguangg
1164	NUGAguaugu	1165	NUGAguanga	1166	NUGAguangc	1167	NUGAguangg
1168	AUGAguaugu	1169	AUGAguanga	1170	AUGAguangc	1171	AUGAguangg
1172	CUGAguaugu	1173	CUGAguanga	1174	CUGAguangc	1175	CUGAguangg
1176	GUGAguaugu	1177	GUGAguanga	1178	GUGAguangc	1179	GUGAguangg
1180	UUGAguaugu	1181	UUGAguanga	1182	UUGAguangc	1183	UUGAguangg

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1184	ANGAguangu	1185	ANGAgugngn	1186	ANGAgugagn	1187	ANGAgugcgn
1188	NAGAguangu	1189	NAGAgugngn	1190	NAGAgugagn	1191	NAGAgugcgn
1192	AAGAguangu	1193	AAGAgugngn	1194	AAGAgugagn	1195	AAGAgugcgn
1196	CAGAguangu	1197	CAGAgugngn	1198	CAGAgugagn	1199	CAGAgugcgn
1200	GAGAguangu	1201	GAGAgugngn	1202	GAGAgugagn	1203	GAGAgugcgn
1204	UAGAguangu	1205	UAGAgugngn	1206	UAGAgugagn	1207	UAGAgugcgn
1208	CNGAguangu	1209	CNGAgugngn	1210	CNGAgugagn	1211	CNGAgugcgn
1212	NCGAguangu	1213	NCGAgugngn	1214	NCGAgugagn	1215	NCGAgugcgn
1216	ACGAguangu	1217	ACGAgugngn	1218	ACGAgugagn	1219	ACGAgugcgn
1220	CCGAguangu	1221	CCGAgugngn	1222	CCGAgugagn	1223	CCGAgugcgn
1224	GCGAguangu	1225	GCGAgugngn	1226	GCGAgugagn	1227	GCGAgugcgn
1228	UCGAguangu	1229	UCGAgugngn	1230	UCGAgugagn	1231	UCGAgugcgn
1232	GNGAguangu	1233	GNGAgugngn	1234	GNGAgugagn	1235	GNGAgugcgn
1236	NGGAguangu	1237	NGGAgugngn	1238	NGGAgugagn	1239	NGGAgugcgn
1240	AGGAguangu	1241	AGGAgugngn	1242	AGGAgugagn	1243	AGGAgugcgn
1244	CGGAguangu	1245	CGGAgugngn	1246	CGGAgugagn	1247	CGGAgugcgn
1248	GGGAguangu	1249	GGGAgugngn	1250	GGGAgugagn	1251	GGGAgugcgn

1252	UGGAguangu	1253	UGGAgugngn	1254	UGGAgugagn	1255	UGGAgugcgn
1256	UNGAguangu	1257	UNGAgugngn	1258	UNGAgugagn	1259	UNGAgugcgn
1260	NUGAguangu	1261	NUGAgugngn	1262	NUGAgugagn	1263	NUGAgugcgn
1264	AUGAguangu	1265	AUGAgugngn	1266	AUGAgugagn	1267	AUGAgugcgn
1268	CUGAguangu	1269	CUGAgugngn	1270	CUGAgugagn	1271	CUGAgugcgn
1272	GUGAguangu	1273	GUGAgugngn	1274	GUGAgugagn	1275	GUGAgugcgn
1276	UUGAguangu	1277	UUGAgugngn	1278	UUGAgugagn	1279	UUGAgugcgn

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1280	ANGAgugggn	1281	ANGAgugugn	1282	ANGAgugaga	1283	ANGAgugcga
1284	NAGAgugggn	1285	NAGAgugugn	1286	NAGAgugaga	1287	NAGAgugcga
1288	AAGAgugggn	1289	AAGAgugugn	1290	AAGAgugaga	1291	AAGAgugcga
1292	CAGAgugggn	1293	CAGAgugugn	1294	CAGAgugaga	1295	CAGAgugcga
1296	GAGAgugggn	1297	GAGAgugugn	1298	GAGAgugaga	1299	GAGAgugcga
1300	UAGAgugggn	1301	UAGAgugugn	1302	UAGAgugaga	1303	UAGAgugcga
1304	CNGAgugggn	1305	CNGAgugugn	1306	CNGAgugaga	1307	CNGAgugcga
1308	NCGAgugggn	1309	NCGAgugugn	1310	NCGAgugaga	1311	NCGAgugcga
1312	ACGAgugggn	1313	ACGAgugugn	1314	ACGAgugaga	1315	ACGAgugcga
1316	CCGAgugggn	1317	CCGAgugugn	1318	CCGAgugaga	1319	CCGAgugcga
1320	GCGAgugggn	1321	GCGAgugugn	1322	GCGAgugaga	1323	GCGAgugcga
1324	UCGAgugggn	1325	UCGAgugugn	1326	UCGAgugaga	1327	UCGAgugcga
1328	GNGAgugggn	1329	GNGAgugugn	1330	GNGAgugaga	1331	GNGAgugcga
1332	NGGAgugggn	1333	NGGAgugugn	1334	NGGAgugaga	1335	NGGAgugcga
1336	AGGAgugggn	1337	AGGAgugugn	1338	AGGAgugaga	1339	AGGAgugcga
1340	CGGAgugggn	1341	CGGAgugugn	1342	CGGAgugaga	1343	CGGAgugcga
1344	GGGAgugggn	1345	GGGAgugugn	1346	GGGAgugaga	1347	GGGAgugcga
1348	UGGAgugggn	1349	UGGAgugugn	1350	UGGAgugaga	1351	UGGAgugcga
1352	UNGAgugggn	1353	UNGAgugugn	1354	UNGAgugaga	1355	UNGAgugcga
1356	NUGAgugggn	1357	NUGAgugugn	1358	NUGAgugaga	1359	NUGAgugcga
1360	AUGAgugggn	1361	AUGAgugugn	1362	AUGAgugaga	1363	AUGAgugcga
1364	CUGAgugggn	1365	CUGAgugugn	1366	CUGAgugaga	1367	CUGAgugcga

1368	GUGAgugggn	1369	GUGAgugugn	1370	GUGAgugaga	1371	GUGAgugcga
1372	UUGAgugggn	1373	UUGAgugugn	1374	UUGAgugaga	1375	UUGAgugcga

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1376	ANGAgugggа	1377	ANGAguguga	1378	ANGAgugagc	1379	ANGAgugcgc
1380	NAGAgugggа	1381	NAGAguguga	1382	NAGAgugagc	1383	NAGAgugcgc
1384	AAGAgugggа	1385	AAGAguguga	1386	AAGAgugagc	1387	AAGAgugcgc
1388	CAGAgugggа	1389	CAGAguguga	1390	CAGAgugagc	1391	CAGAgugcgc
1392	GAGAgugggа	1393	GAGAguguga	1394	GAGAgugagc	1395	GAGAgugcgc
1396	UAGAgugggа	1397	UAGAguguga	1398	UAGAgugagc	1399	UAGAgugcgc
1400	CNGAgugggа	1401	CNGAguguga	1402	CNGAgugagc	1403	CNGAgugcgc
1404	NCGAgugggа	1405	NCGAguguga	1406	NCGAgugagc	1407	NCGAgugcgc
1408	ACGAgugggа	1409	ACGAguguga	1410	ACGAgugagc	1411	ACGAgugcgc
1412	CCGAgugggа	1413	CCGAguguga	1414	CCGAgugagc	1415	CCGAgugcgc
1416	GCGAgugggа	1417	GCGAguguga	1418	GCGAgugagc	1419	GCGAgugcgc
1420	UCGAgugggа	1421	UCGAguguga	1422	UCGAgugagc	1423	UCGAgugcgc
1424	GNGAgugggа	1425	GNGAguguga	1426	GNGAgugagc	1427	GNGAgugcgc
1428	NGGAgugggа	1429	NGGAguguga	1430	NGGAgugagc	1431	NGGAgugcgc
1432	AGGAgugggа	1433	AGGAguguga	1434	AGGAgugagc	1435	AGGAgugcgc
1436	CGGAgugggа	1437	CGGAguguga	1438	CGGAgugagc	1439	CGGAgugcgc
1440	GGGAgugggа	1441	GGGAguguga	1442	GGGAgugagc	1443	GGGAgugcgc
1444	UGGAgugggа	1445	UGGAguguga	1446	UGGAgugagc	1447	UGGAgugcgc
1448	UNGAgugggа	1449	UNGAguguga	1450	UNGAgugagc	1451	UNGAgugcgc
1452	NUGAgugggа	1453	NUGAguguga	1454	NUGAgugagc	1455	NUGAgugcgc
1456	AUGAgugggа	1457	AUGAguguga	1458	AUGAgugagc	1459	AUGAgugcgc
1460	CUGAgugggа	1461	CUGAguguga	1462	CUGAgugagc	1463	CUGAgugcgc
1464	GUGAgugggа	1465	GUGAguguga	1466	GUGAgugagc	1467	GUGAgugcgc
1468	UUGAgugggа	1469	UUGAguguga	1470	UUGAgugagc	1471	UUGAgugcgc

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ	Последователь	SEQ	Последователь	SEQ	Последователь	SEQ	Последователь

ID NO.	ность	ID NO.	ность	ID NO.	ность	ID NO.	ность
1472	ANGAgugggc	1473	ANGAgugugc	1474	ANGAgugagg	1475	ANGAgugcgg
1476	NAGAgugggc	1477	NAGAgugugc	1478	NAGAgugagg	1479	NAGAgugcgg
1480	AAGAgugggc	1481	AAGAgugugc	1482	AAGAgugagg	1483	AAGAgugcgg
1484	CAGAgugggc	1485	CAGAgugugc	1486	CAGAgugagg	1487	CAGAgugcgg
1488	GAGAgugggc	1489	GAGAgugugc	1490	GAGAgugagg	1491	GAGAgugcgg
1492	UAGAgugggc	1493	UAGAgugugc	1494	UAGAgugagg	1495	UAGAgugcgg
1496	CNGAgugggc	1497	CNGAgugugc	1498	CNGAgugagg	1499	CNGAgugcgg
1500	NCGAgugggc	1501	NCGAgugugc	1502	NCGAgugagg	1503	NCGAgugcgg
1504	ACGAgugggc	1505	ACGAgugugc	1506	ACGAgugagg	1507	ACGAgugcgg
1508	CCGAgugggc	1509	CCGAgugugc	1510	CCGAgugagg	1511	CCGAgugcgg
1512	GCGAgugggc	1513	GCGAgugugc	1514	GCGAgugagg	1515	GCGAgugcgg
1516	UCGAgugggc	1517	UCGAgugugc	1518	UCGAgugagg	1519	UCGAgugcgg
1520	GNGAgugggc	1521	GNGAgugugc	1522	GNGAgugagg	1523	GNGAgugcgg
1524	NGGAgugggc	1525	NGGAgugugc	1526	NGGAgugagg	1527	NGGAgugcgg
1528	AGGAgugggc	1529	AGGAgugugc	1530	AGGAgugagg	1531	AGGAgugcgg
1532	CGGAgugggc	1533	CGGAgugugc	1534	CGGAgugagg	1535	CGGAgugcgg
1536	GGGAgugggc	1537	GGGAgugugc	1538	GGGAgugagg	1539	GGGAgugcgg
1540	UGGAgugggc	1541	UGGAgugugc	1542	UGGAgugagg	1543	UGGAgugcgg
1544	UNGAgugggc	1545	UNGAgugugc	1546	UNGAgugagg	1547	UNGAgugcgg
1548	NUGAgugggc	1549	NUGAgugugc	1550	NUGAgugagg	1551	NUGAgugcgg
1552	AUGAgugggc	1553	AUGAgugugc	1554	AUGAgugagg	1555	AUGAgugcgg
1556	CUGAgugggc	1557	CUGAgugugc	1558	CUGAgugagg	1559	CUGAgugcgg
1560	GUGAgugggc	1561	GUGAgugugc	1562	GUGAgugagg	1563	GUGAgugcgg
1564	UUGAgugggc	1565	UUGAgugugc	1566	UUGAgugagg	1567	UUGAgugcgg

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последователь ность	SEQ ID NO.	Последователь ность	SEQ ID NO.	Последователь ность	SEQ ID NO.	Последователь ность
1568	ANGAgugggg	1569	ANGAgugugg	1570	ANGAgugagu	1571	ANGAgugcgu
1572	NAGAgugggg	1573	NAGAgugugg	1574	NAGAgugagu	1575	NAGAgugcgu
1576	AAGAgugggg	1577	AAGAgugugg	1578	AAGAgugagu	1579	AAGAgugcgu

1580	CAGAgugggg	1581	CAGAgugugg	1582	CAGAgugagu	1583	CAGAgugcgu
1584	GAGAgugggg	1585	GAGAgugugg	1586	GAGAgugagu	1587	GAGAgugcgu
1588	UAGAgugggg	1589	UAGAgugugg	1590	UAGAgugagu	1591	UAGAgugcgu
1592	CNGAgugggg	1593	CNGAgugugg	1594	CNGAgugagu	1595	CNGAgugcgu
1596	NCGAgugggg	1597	NCGAgugugg	1598	NCGAgugagu	1599	NCGAgugcgu
1600	ACGAgugggg	1601	ACGAgugugg	1602	ACGAgugagu	1603	ACGAgugcgu
1604	CCGAgugggg	1605	CCGAgugugg	1606	CCGAgugagu	1607	CCGAgugcgu
1608	GCGAgugggg	1609	GCGAgugugg	1610	GCGAgugagu	1611	GCGAgugcgu
1612	UCGAgugggg	1613	UCGAgugugg	1614	UCGAgugagu	1615	UCGAgugcgu
1616	GNGAgugggg	1617	GNGAgugugg	1618	GNGAgugagu	1619	GNGAgugcgu
1620	NGGAgugggg	1621	NGGAgugugg	1622	NGGAgugagu	1623	NGGAgugcgu
1624	AGGAgugggg	1625	AGGAgugugg	1626	AGGAgugagu	1627	AGGAgugcgu
1628	CGGAgugggg	1629	CGGAgugugg	1630	CGGAgugagu	1631	CGGAgugcgu
1632	GGGAgugggg	1633	GGGAgugugg	1634	GGGAgugagu	1635	GGGAgugcgu
1636	UGGAgugggg	1637	UGGAgugugg	1638	UGGAgugagu	1639	UGGAgugcgu
1640	UNGAgugggg	1641	UNGAgugugg	1642	UNGAgugagu	1643	UNGAgugcgu
1644	NUGAgugggg	1645	NUGAgugugg	1646	NUGAgugagu	1647	NUGAgugcgu
1648	AUGAgugggg	1649	AUGAgugugg	1650	AUGAgugagu	1651	AUGAgugcgu
1652	CUGAgugggg	1653	CUGAgugugg	1654	CUGAgugagu	1655	CUGAgugcgu
1656	GUGAgugggg	1657	GUGAgugugg	1658	GUGAgugagu	1659	GUGAgugcgu
1660	UUGAgugggg	1661	UUGAgugugg	1662	UUGAgugagu	1663	UUGAgugcgu

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1664	ANGAgugggu	1665	ANGAgugugu	1666	ANGAgugnga	1667	ANGAgugngc
1668	NAGAgugggu	1669	NAGAgugugu	1670	NAGAgugnga	1671	NAGAgugngc
1672	AAGAgugggu	1673	AAGAgugugu	1674	AAGAgugnga	1675	AAGAgugngc
1676	CAGAgugggu	1677	CAGAgugugu	1678	CAGAgugnga	1679	CAGAgugngc
1680	GAGAgugggu	1681	GAGAgugugu	1682	GAGAgugnga	1683	GAGAgugngc
1684	UAGAgugggu	1685	UAGAgugugu	1686	UAGAgugnga	1687	UAGAgugngc
1688	CNGAgugggu	1689	CNGAgugugu	1690	CNGAgugnga	1691	CNGAgugngc
1692	NCGAgugggu	1693	NCGAgugugu	1694	NCGAgugnga	1695	NCGAgugngc

1696	ACGAgugggu	1697	ACGAgugugu	1698	ACGAgugnga	1699	ACGAgugngc
1700	CCGAgugggu	1701	CCGAgugugu	1702	CCGAgugnga	1703	CCGAgugngc
1704	GCGAgugggu	1705	GCGAgugugu	1706	GCGAgugnga	1707	GCGAgugngc
1708	UCGAgugggu	1709	UCGAgugugu	1710	UCGAgugnga	1711	UCGAgugngc
1712	GNGAgugggu	1713	GNGAgugugu	1714	GNGAgugnga	1715	GNGAgugngc
1716	NGGAgugggu	1717	NGGAgugugu	1718	NGGAgugnga	1719	NGGAgugngc
1720	AGGAgugggu	1721	AGGAgugugu	1722	AGGAgugnga	1723	AGGAgugngc
1724	CGGAgugggu	1725	CGGAgugugu	1726	CGGAgugnga	1727	CGGAgugngc
1728	GGGAgugggu	1729	GGGAgugugu	1730	GGGAgugnga	1731	GGGAgugngc
1732	UGGAgugggu	1733	UGGAgugugu	1734	UGGAgugnga	1735	UGGAgugngc
1736	UNGAgugggu	1737	UNGAgugugu	1738	UNGAgugnga	1739	UNGAgugngc
1740	NUGAgugggu	1741	NUGAgugugu	1742	NUGAgugnga	1743	NUGAgugngc
1744	AUGAgugggu	1745	AUGAgugugu	1746	AUGAgugnga	1747	AUGAgugngc
1748	CUGAgugggu	1749	CUGAgugugu	1750	CUGAgugnga	1751	CUGAgugngc
1752	GUGAgugggu	1753	GUGAgugugu	1754	GUGAgugnga	1755	GUGAgugngc
1756	UUGAgugggu	1757	UUGAgugugu	1758	UUGAgugnga	1759	UUGAgugngc

Таблица 1 (продолжение). Последовательность РНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1760	ANGAgugngg	1761	GNGAgugngg	1762	ANGAgugngu	1763	GNGAgugngu
1764	NAGAgugngg	1765	NGGAgugngg	1766	NAGAgugngu	1767	NGGAgugngu
1768	AAGAgugngg	1769	AGGAgugngg	1770	AAGAgugngu	1771	AGGAgugngu
1772	CAGAgugngg	1773	CGGAgugngg	1774	CAGAgugngu	1775	CGGAgugngu
1776	GAGAgugngg	1777	GGGAgugngg	1778	GAGAgugngu	1779	GGGAgugngu
1780	UAGAgugngg	1781	UGGAgugngg	1782	UAGAgugngu	1783	UGGAgugngu
1784	CNGAgugngg	1785	UNGAgugngg	1786	CNGAgugngu	1787	UNGAgugngu
1788	NCGAgugngg	1789	NUGAgugngg	1790	NCGAgugngu	1791	NUGAgugngu
1792	ACGAgugngg	1793	AUGAgugngg	1794	ACGAgugngu	1795	AUGAgugngu
1796	CCGAgugngg	1797	CUGAgugngg	1798	CCGAgugngu	1799	CUGAgugngu
1800	GCGAgugngg	1801	GUGAgugngg	1802	GCGAgugngu	1803	GUGAgugngu
1804	UCGAgugngg	1805	UUGAgugngg	1806	UCGAgugngu	1807	UUGAgugngu

В одном аспекте в данном документе представлены способы модулирования

количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, раскрытого в международной заявке на выдачу патента № PCT/US2014/071252 (Международная публикация № WO 2015/105657), причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, раскрытого в международной заявке на выдачу патента № PCT/US2016/034864 (Международная публикация № WO 2016/196386), причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, раскрытого в международной заявке на выдачу патента № PCT/US2017/063323 (Международная публикация № WO/2018/098446), причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой.

В одном аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, включающие введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В определенных аспектах клетку вводят в контакт с

соединением формулы (I) или его формой в культуре клеток. В других аспектах клетку вводят в контакт с соединением формулы (I) или его формой у субъекта (например, субъекта-не человекоподобного животного или субъекта-человека).

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В одном аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, включающие введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел. В некоторых аспектах соединением формулы (I) является соединение, выбираемое из соединения, описанного в данном документе.

В другом аспекте любого из изложенных выше способов модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном

документе, минимально необходимые функциональные интронные REMS элементы содержат, в 5’-3’ порядке: последовательность интронного REMS, последовательность точки ветвления и последовательность 3’-сайта сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, содержащего нуклеотидную последовательность РНК, причем нуклеотидная последовательность РНК содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, iREMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-транскрипта в контакт с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формой или другим низкомолекулярным соединением-модулятором сплайсинга). В конкретном аспекте РНК-транскриптом является транскрипт гена, описанного в данном документе (например, в Таблице в данном документе или примерах в данном документе). В конкретном аспекте iREMS неэндогенный.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, содержащего нуклеотидную последовательность РНК, причем нуклеотидная последовательность РНК содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и iREMS, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-транскрипта в контакт с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формой или другим низкомолекулярным соединением-модулятором сплайсинга). В конкретном аспекте РНК-транскриптом является транскрипт гена, описанного в данном документе (например, в Таблице в данном документе или примерах в данном документе). В конкретном аспекте iREMS неэндогенный.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, содержащего нуклеотидную последовательность РНК, причем нуклеотидная последовательность РНК содержит два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность РНК содержит экзонные и интронный элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A, причем способ включает введение РНК-транскрипта в контакт с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формой или другим низкомолекулярным соединением-модулятором сплайсинга). В конкретном аспекте РНК-транскриптом является транскрипт гена, описанного в данном документе (например, в Таблице в данном документе или примерах в данном документе). В конкретном аспекте iREMS неэндогенный.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, содержащего нуклеотидную последовательность РНК, причем нуклеотидная последовательность РНК содержит два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность РНК содержит экзонные и интронный элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение РНК-транскрипта в контакт с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формой или другим низкомолекулярным соединением-модулятором сплайсинга). В конкретном аспекте РНК-транскриптом является транскрипт гена, описанного в данном документе (например, в Таблице в данном документе или примерах в данном документе). В конкретном аспекте iREMS неэндогенный.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества РНК-транскрипта, содержащего нуклеотидную последовательность РНК, причем нуклеотидная последовательность РНК содержит три экзона и два интрона, и при этом нуклеотидная последовательность РНК содержит экзонные и интронный элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение РНК-транскрипта в контакт с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формой или другим низкомолекулярным соединением-модулятором сплайсинга). В конкретном аспекте РНК-транскриптом является транскрипт гена, описанного в данном документе (например, в Таблице или примерах в данном документе). В конкретном аспекте iREMS неэндогенный.

В конкретном аспекте РНК-транскриптом является РНК-транскрипт гена, описанного в Таблице в этом раскрытии.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1А, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и

при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В конкретном аспекте геном является ген, описанный в Таблице в этом раскрытии.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК-транскрипта или белка), причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В одном аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), описанного в данном документе, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В другом аспекте в данном документе

представлены способы профилактики и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена, описанного в данном документе (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), включающие введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел. В определенных аспектах соединением формулы (I) является соединение, выбираемое из соединения, описанного в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В одном аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей

соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте одна, две, три или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, уменьшаются после введения соединения формулы (I) или его форм и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел. В определенных аспектах соединением формулы (I) является соединение, выбираемое из соединения, описанного в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В одном аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В другом аспекте в данном документе

представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его форму и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте одна, две, три или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, уменьшаются после введения соединения формулы (I) или его форм и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел. В определенных аспектах соединением формулы (I) является соединение, выбираемое из соединения, описанного в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ либо профилактики, лечения, либо профилактики и лечения заболеваний у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ

включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ либо профилактики, лечения, либо профилактики и лечения заболеваний у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ либо профилактики, лечения, либо профилактики и лечения заболеваний у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ либо профилактики, лечения, либо профилактики и лечения заболеваний у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В другом аспекте в данном документе представлен способ либо профилактики, лечения, либо профилактики и лечения заболеваний у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм или другого низкомолекулярного соединения-модулятора сплайсинга).

В конкретном аспекте геном является ген, описанный в Таблице в этом раскрытии.

В другом аспекте в данном документе представлены искусственные генетические конструкции. В одном аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая эндогенную ДНК, модифицированную для введения неэндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, содержащий 3'-сайт (сайты) сплайсинга и точку (точки) ветвления и интронный REMS. В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая ДНК, кодирующую экзоны и один, два или более интронов, причем нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, функционирующий в качестве 5'-сайта сплайсинга в присутствии соединения, описанного в данном документе, которая может быть впереди эндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления, и эндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, модифицируют для введения нуклеотидной последовательности, кодирующей неэндогенную точку ветвления и неэндогенный 3'-сайт сплайсинга, расположенный дальше впереди эндогенного интронного REMS. В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая ДНК, кодирующую экзоны и один, два или более интронов, причем нуклеотидную последовательность, кодирующую 5'-сайт сплайсинга интронного REMS, которая может быть позади эндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления, и эндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, модифицируют для введения нуклеотидной последовательности, кодирующей неэндогенную точку ветвления и неэндогенный 3'-сайт сплайсинга дополнительно позади эндогенный интронный REMS. В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая ДНК, кодирующую интронный REMS, в том числе нуклеотиды, кодирующие интронный REMS, имеющий один или более 5'-сайт (сайтов) сплайсинга, 3'-сайт (сайтов) сплайсинга и точку (точки) ветвления. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует сдвиг рамки или преждевременный стоп-кодон или внутренние вставки или делеции внутри открытой рамки считывания. В других аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует зрелую мРНК,

имеющую функциональную открытую рамку считывания, продуцирующую новый белок, который может быть или не быть функциональным. В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует выявляемый репортерный белок. РНК-транскрипты, имеющие измененную или усеченную открытую рамку считывания из-за включения сохраняющей рамку последовательности, сдвига рамки, преждевременного стоп-кодона или внутренних вставок или делеций внутри открытой рамки считывания, могут быть субстратами для нонсенс-опосредованного распада и таким образом, имеют низкое содержание. Любые интронные опосредованные REMS альтернативно сплайсированные РНК-транскрипты также могут иметь модулированную стабильность, внутриклеточный транспорт, эффективность образования 3'-конца и/или эффективность трансляции по сравнению с РНК-транскриптом дикого типа.

В конкретном аспекте нуклеотидная последовательность интронного REMS, введенная в нуклеотидную последовательность искусственной генетической конструкции, содержит последовательность NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgtrngn (SEQ ID NO: 1809), CNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1810), GNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1811), TNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1812), NAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1813), NCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1814), NGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1815), NTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1816), AAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1817), ACGAgtrngn (SEQ ID NO: 1818), AGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1819), ATGAgtrngn (SEQ ID NO: 1820), CAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1821), CCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1822), CGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1823), CTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1824), GAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1825), GCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1826), GGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1827), GTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1828), TAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1829), TCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1830), TGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1831) и TTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1832), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид.

В дополнительном конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgtragt (SEQ ID NO: 1833), CNGAgtragt (SEQ ID NO: 1834), GNGAgtragt (SEQ ID NO: 1835), TNGAgtragt (SEQ ID NO: 1836), NAGAgtragt (SEQ ID NO: 1837), NCGAgtragt (SEQ ID NO: 1838), NGGAgtragt (SEQ ID NO: 1839), NTGAgtragt (SEQ ID NO: 1840), AAGAgtragt (SEQ ID NO: 1841), ACGAgtragt (SEQ ID NO: 1842), AGGAgtragt (SEQ ID NO: 1843), ATGAgtragt (SEQ ID NO: 1844), CAGAgtragt (SEQ ID NO: 1845), CCGAgtragt (SEQ ID NO: 1846), CGGAgtragt (SEQ ID NO: 1847), CTGAgtragt (SEQ ID NO: 1848), GAGAgtragt (SEQ ID NO: 1849), GCGAgtragt (SEQ ID NO: 1850), GGGAgtragt (SEQ ID NO: 1851), GTGAgtragt (SEQ ID NO: 1852), TAGAgtragt (SEQ ID NO: 1853), TCGAgtragt (SEQ ID NO: 1854), TGGAgtragt (SEQ ID NO: 1855) и TTGAgtragt (SEQ ID NO: 1856), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более аспектах, представленных в данном документе, N

представляет аденин или гуанинA или G. В разных конкретных аспектах нуклеотидной последовательностью, кодирующей интронный REMS, является нуклеотидная последовательность, кодирующая неэндогенный интронный REMS, то есть предшественник РНК-транскрипта, содержащий неэндогенный интронный REMS, не найденный в естественных условиях в последовательности ДНК искусственной конструкции.

В конкретном аспекте интронный REMS, упоминаемый в способе или искусственной генетической конструкции, описанной в данном документе, содержит, на уровне ДНК, последовательность, представленную в Таблице 2 (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид):

Таблица 2. Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1809	ANGAgtrngn	1810	CNGAgtrngn	1811	GNGAgtrngn	1812	TNGAgtrngn
1813	NAGAgtrngn	1814	NCGAgtrngn	1815	NGGAgtrngn	1816	NTGAgtrngn
1817	AAGAgtrngn	1818	ACGAgtrngn	1819	AGGAgtrngn	1820	ATGAgtrngn
1821	CAGAgtrngn	1822	CCGAgtrngn	1823	CGGAgtrngn	1824	CTGAgtrngn
1825	GAGAgtrngn	1826	GCGAgtrngn	1827	GGGAgtrngn	1828	GTGAgtrngn
1829	TAGAgtrngn	1830	TCGAgtrngn	1831	TGGAgtrngn	1832	TTGAgtrngn

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1857	ANGAgtragn	1858	ANGAgtrcgn	1859	ANGAgtrggn	1860	ANGAgtrtgn
1861	NAGAgtragn	1862	NAGAgtrcgn	1863	NAGAgtrggn	1864	NAGAgtrtgn
1865	AAGAgtragn	1866	AAGAgtrcgn	1867	AAGAgtrggn	1868	AAGAgtrtgn
1869	CAGAgtragn	1870	CAGAgtrcgn	1871	CAGAgtrggn	1872	CAGAgtrtgn
1873	GAGAgtragn	1874	GAGAgtrcgn	1875	GAGAgtrggn	1876	GAGAgtrtgn
1877	TAGAgtragn	1878	TAGAgtrcgn	1879	TAGAgtrggn	1880	TAGAgtrtgn
1881	CNGAgtragn	1882	CNGAgtrcgn	1883	CNGAgtrggn	1884	CNGAgtrtgn
1885	NCGAgtragn	1886	NCGAgtrcgn	1887	NCGAgtrggn	1888	NCGAgtrtgn
1889	ACGAgtragn	1890	ACGAgtrcgn	1891	ACGAgtrggn	1892	ACGAgtrtgn
1893	CCGAgtragn	1894	CCGAgtrcgn	1895	CCGAgtrggn	1896	CCGAgtrtgn

1897	GCGAgtragn	1898	GCGAgtrcgn	1899	GCGAgtrggn	1900	GCGAgtrtgn
1901	TCGAgtragn	1902	TCGAgtrcgn	1903	TCGAgtrggn	1904	TCGAgtrtgn
1905	GNGAgtragn	1906	GNGAgtrcgn	1907	GNGAgtrggn	1908	GNGAgtrtgn
1909	NGGAgtragn	1910	NGGAgtrcgn	1911	NGGAgtrggn	1912	NGGAgtrtgn
1913	AGGAgtragn	1914	AGGAgtrcgn	1915	AGGAgtrggn	1916	AGGAgtrtgn
1917	CGGAgtragn	1918	CGGAgtrcgn	1919	CGGAgtrggn	1920	CGGAgtrtgn
1921	GGGAgtragn	1922	GGGAgtrcgn	1923	GGGAgtrggn	1924	GGGAgtrtgn
1925	TGGAgtragn	1926	TGGAgtrcgn	1927	TGGAgtrggn	1928	TGGAgtrtgn
1929	TNGAgtragn	1930	TNGAgtrcgn	1931	TNGAgtrggn	1932	TNGAgtrtgn
1933	NTGAgtragn	1934	NTGAgtrcgn	1935	NTGAgtrggn	1936	NTGAgtrtgn
1937	ATGAgtragn	1938	ATGAgtrcgn	1939	ATGAgtrggn	1940	ATGAgtrtgn
1941	CTGAgtragn	1942	CTGAgtrcgn	1943	CTGAgtrggn	1944	CTGAgtrtgn
1945	GTGAgtragn	1946	GTGAgtrcgn	1947	GTGAgtrggn	1948	GTGAgtrtgn
1949	TTGAgtragn	1950	TTGAgtrcgn	1951	TTGAgtrggn	1952	TTGAgtrtgn

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1953	ANGAgtraga	1954	ANGAgtrcga	1955	ANGAgtrgga	1956	ANGAgtrtga
1957	NAGAgtraga	1958	NAGAgtrcga	1959	NAGAgtrgga	1960	NAGAgtrtga
1961	AAGAgtraga	1962	AAGAgtrcga	1963	AAGAgtrgga	1964	AAGAgtrtga
1965	CAGAgtraga	1966	CAGAgtrcga	1967	CAGAgtrgga	1968	CAGAgtrtga
1969	GAGAgtraga	1970	GAGAgtrcga	1971	GAGAgtrgga	1972	GAGAgtrtga
1973	TAGAgtraga	1974	TAGAgtrcga	1975	TAGAgtrgga	1976	TAGAgtrtga
1977	CNGAgtraga	1978	CNGAgtrcga	1979	CNGAgtrgga	1980	CNGAgtrtga
1981	NCGAgtraga	1982	NCGAgtrcga	1983	NCGAgtrgga	1984	NCGAgtrtga
1985	ACGAgtraga	1986	ACGAgtrcga	1987	ACGAgtrgga	1988	ACGAgtrtga
1989	CCGAgtraga	1990	CCGAgtrcga	1991	CCGAgtrgga	1992	CCGAgtrtga
1993	GCGAgtraga	1994	GCGAgtrcga	1995	GCGAgtrgga	1996	GCGAgtrtga
1997	TCGAgtraga	1998	TCGAgtrcga	1999	TCGAgtrgga	2000	TCGAgtrtga
2001	GNGAgtraga	2002	GNGAgtrcga	2003	GNGAgtrgga	2004	GNGAgtrtga
2005	NGGAgtraga	2006	NGGAgtrcga	2007	NGGAgtrgga	2008	NGGAgtrtga
2009	AGGAgtraga	2010	AGGAgtrcga	2011	AGGAgtrgga	2012	AGGAgtrtga

2013	CGGAgtraga	2014	CGGAgtrcga	2015	CGGAgtrgga	2016	CGGAgtrtga
2017	GGGAgtraga	2018	GGGAgtrcga	2019	GGGAgtrgga	2020	GGGAgtrtga
2021	TGGAgtraga	2022	TGGAgtrcga	2023	TGGAgtrgga	2024	TGGAgtrtga
2025	TNGAgtraga	2026	TNGAgtrcga	2027	TNGAgtrgga	2028	TNGAgtrtga
2029	NTGAgtraga	2030	NTGAgtrcga	2031	NTGAgtrgga	2032	NTGAgtrtga
2033	ATGAgtraga	2034	ATGAgtrcga	2035	ATGAgtrgga	2036	ATGAgtrtga
2037	CTGAgtraga	2038	CTGAgtrcga	2039	CTGAgtrgga	2040	CTGAgtrtga
2041	GTGAgtraga	2042	GTGAgtrcga	2043	GTGAgtrgga	2044	GTGAgtrtga
2045	TTGAgtraga	2046	TTGAgtrcga	2047	TTGAgtrgga	2048	TTGAgtrtga

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2049	ANGAgtragc	2050	ANGAgtrcgc	2051	ANGAgtrggc	2052	ANGAgtrtgc
2053	NAGAgtragc	2054	NAGAgtrcgc	2055	NAGAgtrggc	2056	NAGAgtrtgc
2057	AAGAgtragc	2058	AAGAgtrcgc	2059	AAGAgtrggc	2060	AAGAgtrtgc
2061	CAGAgtragc	2062	CAGAgtrcgc	2063	CAGAgtrggc	2064	CAGAgtrtgc
2065	GAGAgtragc	2066	GAGAgtrcgc	2067	GAGAgtrggc	2068	GAGAgtrtgc
2069	TAGAgtragc	2070	TAGAgtrcgc	2071	TAGAgtrggc	2072	TAGAgtrtgc
2073	CNGAgtragc	2074	CNGAgtrcgc	2075	CNGAgtrggc	2076	CNGAgtrtgc
2077	NCGAgtragc	2078	NCGAgtrcgc	2079	NCGAgtrggc	2080	NCGAgtrtgc
2081	ACGAgtragc	2082	ACGAgtrcgc	2083	ACGAgtrggc	2084	ACGAgtrtgc
2085	CCGAgtragc	2086	CCGAgtrcgc	2087	CCGAgtrggc	2088	CCGAgtrtgc
2089	GCGAgtragc	2090	GCGAgtrcgc	2091	GCGAgtrggc	2092	GCGAgtrtgc
2093	TCGAgtragc	2094	TCGAgtrcgc	2095	TCGAgtrggc	2096	TCGAgtrtgc
2097	GNGAgtragc	2098	GNGAgtrcgc	2099	GNGAgtrggc	2100	GNGAgtrtgc
2101	NGGAgtragc	2102	NGGAgtrcgc	2103	NGGAgtrggc	2104	NGGAgtrtgc
2105	AGGAgtragc	2106	AGGAgtrcgc	2107	AGGAgtrggc	2108	AGGAgtrtgc
2109	CGGAgtragc	2110	CGGAgtrcgc	2111	CGGAgtrggc	2112	CGGAgtrtgc
2113	GGGAgtragc	2114	GGGAgtrcgc	2115	GGGAgtrggc	2116	GGGAgtrtgc
2117	TGGAgtragc	2118	TGGAgtrcgc	2119	TGGAgtrggc	2120	TGGAgtrtgc
2121	TNGAgtragc	2122	TNGAgtrcgc	2123	TNGAgtrggc	2124	TNGAgtrtgc
2125	NTGAgtragc	2126	NTGAgtrcgc	2127	NTGAgtrggc	2128	NTGAgtrtgc

2129	ATGAgtragc	2130	ATGAgtrcgc	2131	ATGAgtrggc	2132	ATGAgtrtgc
2133	CTGAgtragc	2134	CTGAgtrcgc	2135	CTGAgtrggc	2136	CTGAgtrtgc
2137	GTGAgtragc	2138	GTGAgtrcgc	2139	GTGAgtrggc	2140	GTGAgtrtgc
2141	TTGAgtragc	2142	TTGAgtrcgc	2143	TTGAgtrggc	2144	TTGAgtrtgc

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2145	ANGAgtragg	2146	ANGAgtrcgg	2147	ANGAgtrggg	2148	ANGAgtrtgg
2149	NAGAgtragg	2150	NAGAgtrcgg	2151	NAGAgtrggg	2152	NAGAgtrtgg
2153	AAGAgtragg	2154	AAGAgtrcgg	2155	AAGAgtrggg	2156	AAGAgtrtgg
2157	CAGAgtragg	2158	CAGAgtrcgg	2159	CAGAgtrggg	2160	CAGAgtrtgg
2161	GAGAgtragg	2162	GAGAgtrcgg	2163	GAGAgtrggg	2164	GAGAgtrtgg
2165	TAGAgtragg	2166	TAGAgtrcgg	2167	TAGAgtrggg	2168	TAGAgtrtgg
2169	CNGAgtragg	2170	CNGAgtrcgg	2171	CNGAgtrggg	2172	CNGAgtrtgg
2173	NCGAgtragg	2174	NCGAgtrcgg	2175	NCGAgtrggg	2176	NCGAgtrtgg
2177	ACGAgtragg	2178	ACGAgtrcgg	2179	ACGAgtrggg	2180	ACGAgtrtgg
2181	CCGAgtragg	2182	CCGAgtrcgg	2183	CCGAgtrggg	2184	CCGAgtrtgg
2185	GCGAgtragg	2186	GCGAgtrcgg	2187	GCGAgtrggg	2188	GCGAgtrtgg
2189	TCGAgtragg	2190	TCGAgtrcgg	2191	TCGAgtrggg	2192	TCGAgtrtgg
2193	GNGAgtragg	2194	GNGAgtrcgg	2195	GNGAgtrggg	2196	GNGAgtrtgg
2197	NGGAgtragg	2198	NGGAgtrcgg	2199	NGGAgtrggg	2200	NGGAgtrtgg
2201	AGGAgtragg	2202	AGGAgtrcgg	2203	AGGAgtrggg	2204	AGGAgtrtgg
2205	CGGAgtragg	2206	CGGAgtrcgg	2207	CGGAgtrggg	2208	CGGAgtrtgg
2209	GGGAgtragg	2210	GGGAgtrcgg	2211	GGGAgtrggg	2212	GGGAgtrtgg
2213	TGGAgtragg	2214	TGGAgtrcgg	2215	TGGAgtrggg	2216	TGGAgtrtgg
2217	TNGAgtragg	2218	TNGAgtrcgg	2219	TNGAgtrggg	2220	TNGAgtrtgg
2221	NTGAgtragg	2222	NTGAgtrcgg	2223	NTGAgtrggg	2224	NTGAgtrtgg
2225	ATGAgtragg	2226	ATGAgtrcgg	2227	ATGAgtrggg	2228	ATGAgtrtgg
2229	CTGAgtragg	2230	CTGAgtrcgg	2231	CTGAgtrggg	2232	CTGAgtrtgg
2233	GTGAgtragg	2234	GTGAgtrcgg	2235	GTGAgtrggg	2236	GTGAgtrtgg
2237	TTGAgtragg	2238	TTGAgtrcgg	2239	TTGAgtrggg	2240	TTGAgtrtgg

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r

представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
1833	ANGAgtragt	2241	ANGAgtrcgt	2242	ANGAgtrggt	2243	ANGAgtrtgt
1837	NAGAgtragt	2244	NAGAgtrcgt	2245	NAGAgtrggt	2246	NAGAgtrtgt
1841	AAGAgtragt	2247	AAGAgtrcgt	2248	AAGAgtrggt	2249	AAGAgtrtgt
1845	CAGAgtragt	2250	CAGAgtrcgt	2251	CAGAgtrggt	2252	CAGAgtrtgt
1849	GAGAgtragt	2253	GAGAgtrcgt	2254	GAGAgtrggt	2255	GAGAgtrtgt
1853	TAGAgtragt	2256	TAGAgtrcgt	2257	TAGAgtrggt	2258	TAGAgtrtgt
1834	CNGAgtragt	2259	CNGAgtrcgt	2260	CNGAgtrggt	2261	CNGAgtrtgt
1838	NCGAgtragt	2262	NCGAgtrcgt	2263	NCGAgtrggt	2264	NCGAgtrtgt
1842	ACGAgtragt	2265	ACGAgtrcgt	2266	ACGAgtrggt	2267	ACGAgtrtgt
1846	CCGAgtragt	2268	CCGAgtrcgt	2269	CCGAgtrggt	2270	CCGAgtrtgt
1850	GCGAgtragt	2271	GCGAgtrcgt	2272	GCGAgtrggt	2273	GCGAgtrtgt
1854	TCGAgtragt	2274	TCGAgtrcgt	2275	TCGAgtrggt	2276	TCGAgtrtgt
1835	GNGAgtragt	2277	GNGAgtrcgt	2278	GNGAgtrggt	2279	GNGAgtrtgt
1839	NGGAgtragt	2280	NGGAgtrcgt	2281	NGGAgtrggt	2282	NGGAgtrtgt
1843	AGGAgtragt	2283	AGGAgtrcgt	2284	AGGAgtrggt	2285	AGGAgtrtgt
1847	CGGAgtragt	2286	CGGAgtrcgt	2287	CGGAgtrggt	2288	CGGAgtrtgt
1851	GGGAgtragt	2289	GGGAgtrcgt	2290	GGGAgtrggt	2291	GGGAgtrtgt
1855	TGGAgtragt	2292	TGGAgtrcgt	2293	TGGAgtrggt	2294	TGGAgtrtgt
1836	TNGAgtragt	2295	TNGAgtrcgt	2296	TNGAgtrggt	2297	TNGAgtrtgt
1840	NTGAgtragt	2298	NTGAgtrcgt	2299	NTGAgtrggt	2300	NTGAgtrtgt
1844	ATGAgtragt	2301	ATGAgtrcgt	2302	ATGAgtrggt	2303	ATGAgtrtgt
1848	CTGAgtragt	2304	CTGAgtrcgt	2305	CTGAgtrggt	2306	CTGAgtrtgt
1852	GTGAgtragt	2307	GTGAgtrcgt	2308	GTGAgtrggt	2309	GTGAgtrtgt
1856	TTGAgtragt	2310	TTGAgtrcgt	2311	TTGAgtrggt	2312	TTGAgtrtgt

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2313	ANGAgtrnga	2314	ANGAgtrngc	2315	ANGAgtrngg	2316	ANGAgtrngt

2317	NAGAgtrnga	2318	NAGAgtrngc	2319	NAGAgtrngg	2320	NAGAgtrngt
2321	AAGAgtrnga	2322	AAGAgtrngc	2323	AAGAgtrngg	2324	AAGAgtrngt
2325	CAGAgtrnga	2326	CAGAgtrngc	2327	CAGAgtrngg	2328	CAGAgtrngt
2329	GAGAgtrnga	2330	GAGAgtrngc	2331	GAGAgtrngg	2332	GAGAgtrngt
2333	TAGAgtrnga	2334	TAGAgtrngc	2335	TAGAgtrngg	2336	TAGAgtrngt
2337	CNGAgtrnga	2338	CNGAgtrngc	2339	CNGAgtrngg	2340	CNGAgtrngt
2341	NCGAgtrnga	2342	NCGAgtrngc	2343	NCGAgtrngg	2344	NCGAgtrngt
2345	ACGAgtrnga	2346	ACGAgtrngc	2347	ACGAgtrngg	2348	ACGAgtrngt
2349	CCGAgtrnga	2350	CCGAgtrngc	2351	CCGAgtrngg	2352	CCGAgtrngt
2353	GCGAgtrnga	2354	GCGAgtrngc	2355	GCGAgtrngg	2356	GCGAgtrngt
2357	TCGAgtrnga	2358	TCGAgtrngc	2359	TCGAgtrngg	2360	TCGAgtrngt
2361	GNGAgtrnga	2362	GNGAgtrngc	2363	GNGAgtrngg	2364	GNGAgtrngt
2365	NGGAgtrnga	2366	NGGAgtrngc	2367	NGGAgtrngg	2368	NGGAgtrngt
2369	AGGAgtrnga	2370	AGGAgtrngc	2371	AGGAgtrngg	2372	AGGAgtrngt
2373	CGGAgtrnga	2374	CGGAgtrngc	2375	CGGAgtrngg	2376	CGGAgtrngt
2377	GGGAgtrnga	2378	GGGAgtrngc	2379	GGGAgtrngg	2380	GGGAgtrngt
2381	TGGAgtrnga	2382	TGGAgtrngc	2383	TGGAgtrngg	2384	TGGAgtrngt
2385	TNGAgtrnga	2386	TNGAgtrngc	2387	TNGAgtrngg	2388	TNGAgtrngt
2389	NTGAgtrnga	2390	NTGAgtrngc	2391	NTGAgtrngg	2392	NTGAgtrngt
2393	ATGAgtrnga	2394	ATGAgtrngc	2395	ATGAgtrngg	2396	ATGAgtrngt
2397	CTGAgtrnga	2398	CTGAgtrngc	2399	CTGAgtrngg	2400	CTGAgtrngt
2401	GTGAgtrnga	2402	GTGAgtrngc	2403	GTGAgtrngg	2404	GTGAgtrngt
2405	TTGAgtrnga	2406	TTGAgtrngc	2407	TTGAgtrngg	2408	TTGAgtrngt

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2409	ANGAgtangn	2410	ANGAgtaagn	2411	ANGAgtacgn	2412	ANGAgtaggn
2413	NAGAgtangn	2414	NAGAgtaagn	2415	NAGAgtacgn	2416	NAGAgtaggn
2417	AAGAgtangn	2418	AAGAgtaagn	2419	AAGAgtacgn	2420	AAGAgtaggn
2421	CAGAgtangn	2422	CAGAgtaagn	2423	CAGAgtacgn	2424	CAGAgtaggn
2425	GAGAgtangn	2426	GAGAgtaagn	2427	GAGAgtacgn	2428	GAGAgtaggn
2429	TAGAgtangn	2430	TAGAgtaagn	2431	TAGAgtacgn	2432	TAGAgtaggn

2433	CNGAgtangn	2434	CNGAgtaagn	2435	CNGAgtacgn	2436	CNGAgtaggn
2437	NCGAgtangn	2438	NCGAgtaagn	2439	NCGAgtacgn	2440	NCGAgtaggn
2441	ACGAgtangn	2442	ACGAgtaagn	2443	ACGAgtacgn	2444	ACGAgtaggn
2445	CCGAgtangn	2446	CCGAgtaagn	2447	CCGAgtacgn	2448	CCGAgtaggn
2449	GCGAgtangn	2450	GCGAgtaagn	2451	GCGAgtacgn	2452	GCGAgtaggn
2453	TCGAgtangn	2454	TCGAgtaagn	2455	TCGAgtacgn	2456	TCGAgtaggn
2457	GNGAgtangn	2458	GNGAgtaagn	2459	GNGAgtacgn	2460	GNGAgtaggn
2461	NGGAgtangn	2462	NGGAgtaagn	2463	NGGAgtacgn	2464	NGGAgtaggn
2465	AGGAgtangn	2466	AGGAgtaagn	2467	AGGAgtacgn	2468	AGGAgtaggn
2469	CGGAgtangn	2470	CGGAgtaagn	2471	CGGAgtacgn	2472	CGGAgtaggn
2473	GGGAgtangn	2474	GGGAgtaagn	2475	GGGAgtacgn	2476	GGGAgtaggn
2477	TGGAgtangn	2478	TGGAgtaagn	2479	TGGAgtacgn	2480	TGGAgtaggn
2481	TNGAgtangn	2482	TNGAgtaagn	2483	TNGAgtacgn	2484	TNGAgtaggn
2485	NTGAgtangn	2486	NTGAgtaagn	2487	NTGAgtacgn	2488	NTGAgtaggn
2489	ATGAgtangn	2490	ATGAgtaagn	2491	ATGAgtacgn	2492	ATGAgtaggn
2493	CTGAgtangn	2494	CTGAgtaagn	2495	CTGAgtacgn	2496	CTGAgtaggn
2497	GTGAgtangn	2498	GTGAgtaagn	2499	GTGAgtacgn	2500	GTGAgtaggn
2501	TTGAgtangn	2502	TTGAgtaagn	2503	TTGAgtacgn	2504	TTGAgtaggn

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2505	ANGAgtatgn	2506	ANGAgtaaga	2507	ANGAgtacga	2508	ANGAgtagga
2509	NAGAgtatgn	2510	NAGAgtaaga	2511	NAGAgtacga	2512	NAGAgtagga
2513	AAGAgtatgn	2514	AAGAgtaaga	2515	AAGAgtacga	2516	AAGAgtagga
2517	CAGAgtatgn	2518	CAGAgtaaga	2519	CAGAgtacga	2520	CAGAgtagga
2521	GAGAgtatgn	2522	GAGAgtaaga	2523	GAGAgtacga	2524	GAGAgtagga
2525	TAGAgtatgn	2526	TAGAgtaaga	2527	TAGAgtacga	2528	TAGAgtagga
2529	CNGAgtatgn	2530	CNGAgtaaga	2531	CNGAgtacga	2532	CNGAgtagga
2533	NCGAgtatgn	2534	NCGAgtaaga	2535	NCGAgtacga	2536	NCGAgtagga
2537	ACGAgtatgn	2538	ACGAgtaaga	2539	ACGAgtacga	2540	ACGAgtagga
2541	CCGAgtatgn	2542	CCGAgtaaga	2543	CCGAgtacga	2544	CCGAgtagga
2545	GCGAgtatgn	2546	GCGAgtaaga	2547	GCGAgtacga	2548	GCGAgtagga

2549	TCGAgtatgn	2550	TCGAgtaaga	2551	TCGAgtacga	2552	TCGAgtagga
2553	GNGAgtatgn	2554	GNGAgtaaga	2555	GNGAgtacga	2556	GNGAgtagga
2557	NGGAgtatgn	2558	NGGAgtaaga	2559	NGGAgtacga	2560	NGGAgtagga
2561	AGGAgtatgn	2562	AGGAgtaaga	2563	AGGAgtacga	2564	AGGAgtagga
2565	CGGAgtatgn	2566	CGGAgtaaga	2567	CGGAgtacga	2568	CGGAgtagga
2569	GGGAgtatgn	2570	GGGAgtaaga	2571	GGGAgtacga	2572	GGGAgtagga
2573	TGGAgtatgn	2574	TGGAgtaaga	2575	TGGAgtacga	2576	TGGAgtagga
2577	TNGAgtatgn	2578	TNGAgtaaga	2579	TNGAgtacga	2580	TNGAgtagga
2581	NTGAgtatgn	2582	NTGAgtaaga	2583	NTGAgtacga	2584	NTGAgtagga
2585	ATGAgtatgn	2586	ATGAgtaaga	2587	ATGAgtacga	2588	ATGAgtagga
2589	CTGAgtatgn	2590	CTGAgtaaga	2591	CTGAgtacga	2592	CTGAgtagga
2593	GTGAgtatgn	2594	GTGAgtaaga	2595	GTGAgtacga	2596	GTGAgtagga
2597	TTGAgtatgn	2598	TTGAgtaaga	2599	TTGAgtacga	2600	TTGAgtagga

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2601	ANGAgtatga	2602	ANGAgtaagc	2603	ANGAgtacgc	2604	ANGAgtaggc
2605	NAGAgtatga	2606	NAGAgtaagc	2607	NAGAgtacgc	2608	NAGAgtaggc
2609	AAGAgtatga	2610	AAGAgtaagc	2611	AAGAgtacgc	2612	AAGAgtaggc
2613	CAGAgtatga	2614	CAGAgtaagc	2615	CAGAgtacgc	2616	CAGAgtaggc
2617	GAGAgtatga	2618	GAGAgtaagc	2619	GAGAgtacgc	2620	GAGAgtaggc
2621	TAGAgtatga	2622	TAGAgtaagc	2623	TAGAgtacgc	2624	TAGAgtaggc
2625	CNGAgtatga	2626	CNGAgtaagc	2627	CNGAgtacgc	2628	CNGAgtaggc
2629	NCGAgtatga	2630	NCGAgtaagc	2631	NCGAgtacgc	2632	NCGAgtaggc
2633	ACGAgtatga	2634	ACGAgtaagc	2635	ACGAgtacgc	2636	ACGAgtaggc
2637	CCGAgtatga	2638	CCGAgtaagc	2639	CCGAgtacgc	2640	CCGAgtaggc
2641	GCGAgtatga	2642	GCGAgtaagc	2643	GCGAgtacgc	2644	GCGAgtaggc
2645	TCGAgtatga	2646	TCGAgtaagc	2647	TCGAgtacgc	2648	TCGAgtaggc
2649	GNGAgtatga	2650	GNGAgtaagc	2651	GNGAgtacgc	2652	GNGAgtaggc
2653	NGGAgtatga	2654	NGGAgtaagc	2655	NGGAgtacgc	2656	NGGAgtaggc
2657	AGGAgtatga	2658	AGGAgtaagc	2659	AGGAgtacgc	2660	AGGAgtaggc
2661	CGGAgtatga	2662	CGGAgtaagc	2663	CGGAgtacgc	2664	CGGAgtaggc

2665	GGGAgtatga	2666	GGGAgtaagc	2667	GGGAgtacgc	2668	GGGAgtaggc
2669	TGGAgtatga	2670	TGGAgtaagc	2671	TGGAgtacgc	2672	TGGAgtaggc
2673	TNGAgtatga	2674	TNGAgtaagc	2675	TNGAgtacgc	2676	TNGAgtaggc
2677	NTGAgtatga	2678	NTGAgtaagc	2679	NTGAgtacgc	2680	NTGAgtaggc
2681	ATGAgtatga	2682	ATGAgtaagc	2683	ATGAgtacgc	2684	ATGAgtaggc
2685	CTGAgtatga	2686	CTGAgtaagc	2687	CTGAgtacgc	2688	CTGAgtaggc
2689	GTGAgtatga	2690	GTGAgtaagc	2691	GTGAgtacgc	2692	GTGAgtaggc
2693	TTGAgtatga	2694	TTGAgtaagc	2695	TTGAgtacgc	2696	TTGAgtaggc

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2697	ANGAgtatgc	2698	ANGAgtaagg	2699	ANGAgtacgg	2700	ANGAgtaggg
2701	NAGAgtatgc	2702	NAGAgtaagg	2703	NAGAgtacgg	2704	NAGAgtaggg
2705	AAGAgtatgc	2706	AAGAgtaagg	2707	AAGAgtacgg	2708	AAGAgtaggg
2709	CAGAgtatgc	2710	CAGAgtaagg	2711	CAGAgtacgg	2712	CAGAgtaggg
2713	GAGAgtatgc	2714	GAGAgtaagg	2715	GAGAgtacgg	2716	GAGAgtaggg
2717	TAGAgtatgc	2718	TAGAgtaagg	2719	TAGAgtacgg	2720	TAGAgtaggg
2721	CNGAgtatgc	2722	CNGAgtaagg	2723	CNGAgtacgg	2724	CNGAgtaggg
2725	NCGAgtatgc	2726	NCGAgtaagg	2727	NCGAgtacgg	2728	NCGAgtaggg
2729	ACGAgtatgc	2730	ACGAgtaagg	2731	ACGAgtacgg	2732	ACGAgtaggg
2733	CCGAgtatgc	2734	CCGAgtaagg	2735	CCGAgtacgg	2736	CCGAgtaggg
2737	GCGAgtatgc	2738	GCGAgtaagg	2739	GCGAgtacgg	2740	GCGAgtaggg
2741	TCGAgtatgc	2742	TCGAgtaagg	2743	TCGAgtacgg	2744	TCGAgtaggg
2745	GNGAgtatgc	2746	GNGAgtaagg	2747	GNGAgtacgg	2748	GNGAgtaggg
2749	NGGAgtatgc	2750	NGGAgtaagg	2751	NGGAgtacgg	2752	NGGAgtaggg
2753	AGGAgtatgc	2754	AGGAgtaagg	2755	AGGAgtacgg	2756	AGGAgtaggg
2757	CGGAgtatgc	2758	CGGAgtaagg	2759	CGGAgtacgg	2760	CGGAgtaggg
2761	GGGAgtatgc	2762	GGGAgtaagg	2763	GGGAgtacgg	2764	GGGAgtaggg
2765	TGGAgtatgc	2766	TGGAgtaagg	2767	TGGAgtacgg	2768	TGGAgtaggg
2769	TNGAgtatgc	2770	TNGAgtaagg	2771	TNGAgtacgg	2772	TNGAgtaggg
2773	NTGAgtatgc	2774	NTGAgtaagg	2775	NTGAgtacgg	2776	NTGAgtaggg
2777	ATGAgtatgc	2778	ATGAgtaagg	2779	ATGAgtacgg	2780	ATGAgtaggg

2781	CTGAgtatgc	2782	CTGAgtaagg	2783	CTGAgtacgg	2784	CTGAgtaggg
2785	GTGAgtatgc	2786	GTGAgtaagg	2787	GTGAgtacgg	2788	GTGAgtaggg
2789	TTGAgtatgc	2790	TTGAgtaagg	2791	TTGAgtacgg	2792	TTGAgtaggg

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2793	ANGAgtatgg	2794	ANGAgtaagt	2795	ANGAgtacgt	2796	ANGAgtaggt
2797	NAGAgtatgg	2798	NAGAgtaagt	2799	NAGAgtacgt	2800	NAGAgtaggt
2801	AAGAgtatgg	2802	AAGAgtaagt	2803	AAGAgtacgt	2804	AAGAgtaggt
2805	CAGAgtatgg	2806	CAGAgtaagt	2807	CAGAgtacgt	2808	CAGAgtaggt
2809	GAGAgtatgg	2810	GAGAgtaagt	2811	GAGAgtacgt	2812	GAGAgtaggt
2813	TAGAgtatgg	2814	TAGAgtaagt	2815	TAGAgtacgt	2816	TAGAgtaggt
2817	CNGAgtatgg	2818	CNGAgtaagt	2819	CNGAgtacgt	2820	CNGAgtaggt
2821	NCGAgtatgg	2822	NCGAgtaagt	2823	NCGAgtacgt	2824	NCGAgtaggt
2825	ACGAgtatgg	2826	ACGAgtaagt	2827	ACGAgtacgt	2828	ACGAgtaggt
2829	CCGAgtatgg	2830	CCGAgtaagt	2831	CCGAgtacgt	2832	CCGAgtaggt
2833	GCGAgtatgg	2834	GCGAgtaagt	2835	GCGAgtacgt	2836	GCGAgtaggt
2837	TCGAgtatgg	2838	TCGAgtaagt	2839	TCGAgtacgt	2840	TCGAgtaggt
2841	GNGAgtatgg	2842	GNGAgtaagt	2843	GNGAgtacgt	2844	GNGAgtaggt
2845	NGGAgtatgg	2846	NGGAgtaagt	2847	NGGAgtacgt	2848	NGGAgtaggt
2849	AGGAgtatgg	2850	AGGAgtaagt	2851	AGGAgtacgt	2852	AGGAgtaggt
2853	CGGAgtatgg	2854	CGGAgtaagt	2855	CGGAgtacgt	2856	CGGAgtaggt
2857	GGGAgtatgg	2858	GGGAgtaagt	2859	GGGAgtacgt	2860	GGGAgtaggt
2861	TGGAgtatgg	2862	TGGAgtaagt	2863	TGGAgtacgt	2864	TGGAgtaggt
2865	TNGAgtatgg	2866	TNGAgtaagt	2867	TNGAgtacgt	2868	TNGAgtaggt
2869	NTGAgtatgg	2870	NTGAgtaagt	2871	NTGAgtacgt	2872	NTGAgtaggt
2873	ATGAgtatgg	2874	ATGAgtaagt	2875	ATGAgtacgt	2876	ATGAgtaggt
2877	CTGAgtatgg	2878	CTGAgtaagt	2879	CTGAgtacgt	2880	CTGAgtaggt
2881	GTGAgtatgg	2882	GTGAgtaagt	2883	GTGAgtacgt	2884	GTGAgtaggt
2885	TTGAgtatgg	2886	TTGAgtaagt	2887	TTGAgtacgt	2888	TTGAgtaggt

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2889	ANGAgtatgt	2890	ANGAgtanga	2891	ANGAgtangc	2892	ANGAgtangg
2893	NAGAgtatgt	2894	NAGAgtanga	2895	NAGAgtangc	2896	NAGAgtangg
2897	AAGAgtatgt	2898	AAGAgtanga	2899	AAGAgtangc	2900	AAGAgtangg
2901	CAGAgtatgt	2902	CAGAgtanga	2903	CAGAgtangc	2904	CAGAgtangg
2905	GAGAgtatgt	2906	GAGAgtanga	2907	GAGAgtangc	2908	GAGAgtangg
2909	TAGAgtatgt	2910	TAGAgtanga	2911	TAGAgtangc	2912	TAGAgtangg
2913	CNGAgtatgt	2914	CNGAgtanga	2915	CNGAgtangc	2916	CNGAgtangg
2917	NCGAgtatgt	2918	NCGAgtanga	2919	NCGAgtangc	2920	NCGAgtangg
2921	ACGAgtatgt	2922	ACGAgtanga	2923	ACGAgtangc	2924	ACGAgtangg
2925	CCGAgtatgt	2926	CCGAgtanga	2927	CCGAgtangc	2928	CCGAgtangg
2929	GCGAgtatgt	2930	GCGAgtanga	2931	GCGAgtangc	2932	GCGAgtangg
2933	TCGAgtatgt	2934	TCGAgtanga	2935	TCGAgtangc	2936	TCGAgtangg
2937	GNGAgtatgt	2938	GNGAgtanga	2939	GNGAgtangc	2940	GNGAgtangg
2941	NGGAgtatgt	2942	NGGAgtanga	2943	NGGAgtangc	2944	NGGAgtangg
2945	AGGAgtatgt	2946	AGGAgtanga	2947	AGGAgtangc	2948	AGGAgtangg
2949	CGGAgtatgt	2950	CGGAgtanga	2951	CGGAgtangc	2952	CGGAgtangg
2953	GGGAgtatgt	2954	GGGAgtanga	2955	GGGAgtangc	2956	GGGAgtangg
2957	TGGAgtatgt	2958	TGGAgtanga	2959	TGGAgtangc	2960	TGGAgtangg
2961	TNGAgtatgt	2962	TNGAgtanga	2963	TNGAgtangc	2964	TNGAgtangg
2965	NTGAgtatgt	2966	NTGAgtanga	2967	NTGAgtangc	2968	NTGAgtangg
2969	ATGAgtatgt	2970	ATGAgtanga	2971	ATGAgtangc	2972	ATGAgtangg
2973	CTGAgtatgt	2974	CTGAgtanga	2975	CTGAgtangc	2976	CTGAgtangg
2977	GTGAgtatgt	2978	GTGAgtanga	2979	GTGAgtangc	2980	GTGAgtangg
2981	TTGAgtatgt	2982	TTGAgtanga	2983	TTGAgtangc	2984	TTGAgtangg

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
2985	ANGAgtangt	2986	ANGAgtgngn	2987	ANGAgtgagn	2988	ANGAgtgcgn
2989	NAGAgtangt	2990	NAGAgtgngn	2991	NAGAgtgagn	2992	NAGAgtgcgn

2993	AAGAgtangt	2994	AAGAgtgngn	2995	AAGAgtgagn	2996	AAGAgtgcgn
2997	CAGAgtangt	2998	CAGAgtgngn	2999	CAGAgtgagn	3000	CAGAgtgcgn
3001	GAGAgtangt	3002	GAGAgtgngn	3003	GAGAgtgagn	3004	GAGAgtgcgn
3005	TAGAgtangt	3006	TAGAgtgngn	3007	TAGAgtgagn	3008	TAGAgtgcgn
3009	CNGAgtangt	3010	CNGAgtgngn	3011	CNGAgtgagn	3012	CNGAgtgcgn
3013	NCGAgtangt	3014	NCGAgtgngn	3015	NCGAgtgagn	3016	NCGAgtgcgn
3017	ACGAgtangt	3018	ACGAgtgngn	3019	ACGAgtgagn	3020	ACGAgtgcgn
3021	CCGAgtangt	3022	CCGAgtgngn	3023	CCGAgtgagn	3024	CCGAgtgcgn
3025	GCGAgtangt	3026	GCGAgtgngn	3027	GCGAgtgagn	3028	GCGAgtgcgn
3029	TCGAgtangt	3030	TCGAgtgngn	3031	TCGAgtgagn	3032	TCGAgtgcgn
3033	GNGAgtangt	3034	GNGAgtgngn	3035	GNGAgtgagn	3036	GNGAgtgcgn
3037	NGGAgtangt	3038	NGGAgtgngn	3039	NGGAgtgagn	3040	NGGAgtgcgn
3041	AGGAgtangt	3042	AGGAgtgngn	3043	AGGAgtgagn	3044	AGGAgtgcgn
3045	CGGAgtangt	3046	CGGAgtgngn	3047	CGGAgtgagn	3048	CGGAgtgcgn
3049	GGGAgtangt	3050	GGGAgtgngn	3051	GGGAgtgagn	3052	GGGAgtgcgn
3053	TGGAgtangt	3054	TGGAgtgngn	3055	TGGAgtgagn	3056	TGGAgtgcgn
3057	TNGAgtangt	3058	TNGAgtgngn	3059	TNGAgtgagn	3060	TNGAgtgcgn
3061	NTGAgtangt	3062	NTGAgtgngn	3063	NTGAgtgagn	3064	NTGAgtgcgn
3065	ATGAgtangt	3066	ATGAgtgngn	3067	ATGAgtgagn	3068	ATGAgtgcgn
3069	CTGAgtangt	3070	CTGAgtgngn	3071	CTGAgtgagn	3072	CTGAgtgcgn
3073	GTGAgtangt	3074	GTGAgtgngn	3075	GTGAgtgagn	3076	GTGAgtgcgn
3077	TTGAgtangt	3078	TTGAgtgngn	3079	TTGAgtgagn	3080	TTGAgtgcgn

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
3081	ANGAgtgggn	3082	ANGAgtgtgn	3083	ANGAgtgaga	3084	ANGAgtgcga
3085	NAGAgtgggn	3086	NAGAgtgtgn	3087	NAGAgtgaga	3088	NAGAgtgcga
3089	AAGAgtgggn	3090	AAGAgtgtgn	3091	AAGAgtgaga	3092	AAGAgtgcga
3093	CAGAgtgggn	3094	CAGAgtgtgn	3095	CAGAgtgaga	3096	CAGAgtgcga
3097	GAGAgtgggn	3098	GAGAgtgtgn	3099	GAGAgtgaga	3100	GAGAgtgcga
3101	TAGAgtgggn	3102	TAGAgtgtgn	3103	TAGAgtgaga	3104	TAGAgtgcga
3105	CNGAgtgggn	3106	CNGAgtgtgn	3107	CNGAgtgaga	3108	CNGAgtgcga

3109	NCGAgtgggn	3110	NCGAgtgtgn	3111	NCGAgtgaga	3112	NCGAgtgcga
3113	ACGAgtgggn	3114	ACGAgtgtgn	3115	ACGAgtgaga	3116	ACGAgtgcga
3117	CCGAgtgggn	3118	CCGAgtgtgn	3119	CCGAgtgaga	3120	CCGAgtgcga
3121	GCGAgtgggn	3122	GCGAgtgtgn	3123	GCGAgtgaga	3124	GCGAgtgcga
3125	TCGAgtgggn	3126	TCGAgtgtgn	3127	TCGAgtgaga	3128	TCGAgtgcga
3129	GNGAgtgggn	3130	GNGAgtgtgn	3131	GNGAgtgaga	3132	GNGAgtgcga
3133	NGGAgtgggn	3134	NGGAgtgtgn	3135	NGGAgtgaga	3136	NGGAgtgcga
3137	AGGAgtgggn	3138	AGGAgtgtgn	3139	AGGAgtgaga	3140	AGGAgtgcga
3141	CGGAgtgggn	3142	CGGAgtgtgn	3143	CGGAgtgaga	3144	CGGAgtgcga
3145	GGGAgtgggn	3146	GGGAgtgtgn	3147	GGGAgtgaga	3148	GGGAgtgcga
3149	TGGAgtgggn	3150	TGGAgtgtgn	3151	TGGAgtgaga	3152	TGGAgtgcga
3153	TNGAgtgggn	3154	TNGAgtgtgn	3155	TNGAgtgaga	3156	TNGAgtgcga
3157	NTGAgtgggn	3158	NTGAgtgtgn	3159	NTGAgtgaga	3160	NTGAgtgcga
3161	ATGAgtgggn	3162	ATGAgtgtgn	3163	ATGAgtgaga	3164	ATGAgtgcga
3165	CTGAgtgggn	3166	CTGAgtgtgn	3167	CTGAgtgaga	3168	CTGAgtgcga
3169	GTGAgtgggn	3170	GTGAgtgtgn	3171	GTGAgtgaga	3172	GTGAgtgcga
3173	TTGAgtgggn	3174	TTGAgtgtgn	3175	TTGAgtgaga	3176	TTGAgtgcga

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
3177	ANGAgtggga	3178	ANGAgtgtga	3179	ANGAgtgagc	3180	ANGAgtgcgc
3181	NAGAgtggga	3182	NAGAgtgtga	3183	NAGAgtgagc	3184	NAGAgtgcgc
3185	AAGAgtggga	3186	AAGAgtgtga	3187	AAGAgtgagc	3188	AAGAgtgcgc
3189	CAGAgtggga	3190	CAGAgtgtga	3191	CAGAgtgagc	3192	CAGAgtgcgc
3193	GAGAgtggga	3194	GAGAgtgtga	3195	GAGAgtgagc	3196	GAGAgtgcgc
3197	TAGAgtggga	3198	TAGAgtgtga	3199	TAGAgtgagc	3200	TAGAgtgcgc
3201	CNGAgtggga	3202	CNGAgtgtga	3203	CNGAgtgagc	3204	CNGAgtgcgc
3205	NCGAgtggga	3206	NCGAgtgtga	3207	NCGAgtgagc	3208	NCGAgtgcgc
3209	ACGAgtggga	3210	ACGAgtgtga	3211	ACGAgtgagc	3212	ACGAgtgcgc
3213	CCGAgtggga	3214	CCGAgtgtga	3215	CCGAgtgagc	3216	CCGAgtgcgc
3217	GCGAgtggga	3218	GCGAgtgtga	3219	GCGAgtgagc	3220	GCGAgtgcgc
3221	TCGAgtggga	3222	TCGAgtgtga	3223	TCGAgtgagc	3224	TCGAgtgcgc

3225	GNGAgtggga	3226	GNGAgtgtga	3227	GNGAgtgagc	3228	GNGAgtgcgc
3229	NGGAgtggga	3230	NGGAgtgtga	3231	NGGAgtgagc	3232	NGGAgtgcgc
3233	AGGAgtggga	3234	AGGAgtgtga	3235	AGGAgtgagc	3236	AGGAgtgcgc
3237	CGGAgtggga	3238	CGGAgtgtga	3239	CGGAgtgagc	3240	CGGAgtgcgc
3241	GGGAgtggga	3242	GGGAgtgtga	3243	GGGAgtgagc	3244	GGGAgtgcgc
3245	TGGAgtggga	3246	TGGAgtgtga	3247	TGGAgtgagc	3248	TGGAgtgcgc
3249	TNGAgtggga	3250	TNGAgtgtga	3251	TNGAgtgagc	3252	TNGAgtgcgc
3253	NTGAgtggga	3254	NTGAgtgtga	3255	NTGAgtgagc	3256	NTGAgtgcgc
3257	ATGAgtggga	3258	ATGAgtgtga	3259	ATGAgtgagc	3260	ATGAgtgcgc
3261	CTGAgtggga	3262	CTGAgtgtga	3263	CTGAgtgagc	3264	CTGAgtgcgc
3265	GTGAgtggga	3266	GTGAgtgtga	3267	GTGAgtgagc	3268	GTGAgtgcgc
3269	TTGAgtggga	3270	TTGAgtgtga	3271	TTGAgtgagc	3272	TTGAgtgcgc

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
3273	ANGAgtgggc	3274	ANGAgtgtgc	3275	ANGAgtgagg	3276	ANGAgtgcgg
3277	NAGAgtgggc	3278	NAGAgtgtgc	3279	NAGAgtgagg	3280	NAGAgtgcgg
3281	AAGAgtgggc	3282	AAGAgtgtgc	3283	AAGAgtgagg	3284	AAGAgtgcgg
3285	CAGAgtgggc	3286	CAGAgtgtgc	3287	CAGAgtgagg	3288	CAGAgtgcgg
3289	GAGAgtgggc	3290	GAGAgtgtgc	3291	GAGAgtgagg	3292	GAGAgtgcgg
3293	TAGAgtgggc	3294	TAGAgtgtgc	3295	TAGAgtgagg	3296	TAGAgtgcgg
3297	CNGAgtgggc	3298	CNGAgtgtgc	3299	CNGAgtgagg	3300	CNGAgtgcgg
3301	NCGAgtgggc	3302	NCGAgtgtgc	3303	NCGAgtgagg	3304	NCGAgtgcgg
3305	ACGAgtgggc	3306	ACGAgtgtgc	3307	ACGAgtgagg	3308	ACGAgtgcgg
3309	CCGAgtgggc	3310	CCGAgtgtgc	3311	CCGAgtgagg	3312	CCGAgtgcgg
3313	GCGAgtgggc	3314	GCGAgtgtgc	3315	GCGAgtgagg	3316	GCGAgtgcgg
3317	TCGAgtgggc	3318	TCGAgtgtgc	3319	TCGAgtgagg	3320	TCGAgtgcgg
3321	GNGAgtgggc	3322	GNGAgtgtgc	3323	GNGAgtgagg	3324	GNGAgtgcgg
3325	NGGAgtgggc	3326	NGGAgtgtgc	3327	NGGAgtgagg	3328	NGGAgtgcgg
3329	AGGAgtgggc	3330	AGGAgtgtgc	3331	AGGAgtgagg	3332	AGGAgtgcgg
3333	CGGAgtgggc	3334	CGGAgtgtgc	3335	CGGAgtgagg	3336	CGGAgtgcgg
3337	GGGAgtgggc	3338	GGGAgtgtgc	3339	GGGAgtgagg	3340	GGGAgtgcgg

3341	TGGAgtgggc	3342	TGGAgtgtgc	3343	TGGAgtgagg	3344	TGGAgtgcgg
3345	TNGAgtgggc	3346	TNGAgtgtgc	3347	TNGAgtgagg	3348	TNGAgtgcgg
3349	NTGAgtgggc	3350	NTGAgtgtgc	3351	NTGAgtgagg	3352	NTGAgtgcgg
3353	ATGAgtgggc	3354	ATGAgtgtgc	3355	ATGAgtgagg	3356	ATGAgtgcgg
3357	CTGAgtgggc	3358	CTGAgtgtgc	3359	CTGAgtgagg	3360	CTGAgtgcgg
3361	GTGAgtgggc	3362	GTGAgtgtgc	3363	GTGAgtgagg	3364	GTGAgtgcgg
3365	TTGAgtgggc	3366	TTGAgtgtgc	3367	TTGAgtgagg	3368	TTGAgtgcgg

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
3369	ANGAgtgggg	3370	ANGAgtgtgg	3371	ANGAgtgagt	3372	ANGAgtgcgt
3373	NAGAgtgggg	3374	NAGAgtgtgg	3375	NAGAgtgagt	3376	NAGAgtgcgt
3377	AAGAgtgggg	3378	AAGAgtgtgg	3379	AAGAgtgagt	3380	AAGAgtgcgt
3381	CAGAgtgggg	3382	CAGAgtgtgg	3383	CAGAgtgagt	3384	CAGAgtgcgt
3385	GAGAgtgggg	3386	GAGAgtgtgg	3387	GAGAgtgagt	3388	GAGAgtgcgt
3389	TAGAgtgggg	3390	TAGAgtgtgg	3391	TAGAgtgagt	3392	TAGAgtgcgt
3393	CNGAgtgggg	3394	CNGAgtgtgg	3395	CNGAgtgagt	3396	CNGAgtgcgt
3397	NCGAgtgggg	3398	NCGAgtgtgg	3399	NCGAgtgagt	3400	NCGAgtgcgt
3401	ACGAgtgggg	3402	ACGAgtgtgg	3403	ACGAgtgagt	3404	ACGAgtgcgt
3405	CCGAgtgggg	3406	CCGAgtgtgg	3407	CCGAgtgagt	3408	CCGAgtgcgt
3409	GCGAgtgggg	3410	GCGAgtgtgg	3411	GCGAgtgagt	3412	GCGAgtgcgt
3413	TCGAgtgggg	3414	TCGAgtgtgg	3415	TCGAgtgagt	3416	TCGAgtgcgt
3417	GNGAgtgggg	3418	GNGAgtgtgg	3419	GNGAgtgagt	3420	GNGAgtgcgt
3421	NGGAgtgggg	3422	NGGAgtgtgg	3423	NGGAgtgagt	3424	NGGAgtgcgt
3425	AGGAgtgggg	3426	AGGAgtgtgg	3427	AGGAgtgagt	3428	AGGAgtgcgt
3429	CGGAgtgggg	3430	CGGAgtgtgg	3431	CGGAgtgagt	3432	CGGAgtgcgt
3433	GGGAgtgggg	3434	GGGAgtgtgg	3435	GGGAgtgagt	3436	GGGAgtgcgt
3437	TGGAgtgggg	3438	TGGAgtgtgg	3439	TGGAgtgagt	3440	TGGAgtgcgt
3441	TNGAgtgggg	3442	TNGAgtgtgg	3443	TNGAgtgagt	3444	TNGAgtgcgt
3445	NTGAgtgggg	3446	NTGAgtgtgg	3447	NTGAgtgagt	3448	NTGAgtgcgt
3449	ATGAgtgggg	3450	ATGAgtgtgg	3451	ATGAgtgagt	3452	ATGAgtgcgt
3453	CTGAgtgggg	3454	CTGAgtgtgg	3455	CTGAgtgagt	3456	CTGAgtgcgt

3457	GTGAgtgggg	3458	GTGAgtgtgg	3459	GTGAgtgagt	3460	GTGAgtgcgt
3461	TTGAgtgggg	3462	TTGAgtgtgg	3463	TTGAgtgagt	3464	TTGAgtgcgt

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность	SEQ ID NO.	Последовательность
3465	ANGAgtgggt	3466	ANGAgtgtgt	3467	ANGAgtgnga	3468	ANGAgtgngc
3469	NAGAgtgggt	3470	NAGAgtgtgt	3471	NAGAgtgnga	3472	NAGAgtgngc
3473	AAGAgtgggt	3474	AAGAgtgtgt	3475	AAGAgtgnga	3476	AAGAgtgngc
3477	CAGAgtgggt	3478	CAGAgtgtgt	3479	CAGAgtgnga	3480	CAGAgtgngc
3481	GAGAgtgggt	3482	GAGAgtgtgt	3483	GAGAgtgnga	3484	GAGAgtgngc
3485	TAGAgtgggt	3486	TAGAgtgtgt	3487	TAGAgtgnga	3488	TAGAgtgngc
3489	CNGAgtgggt	3490	CNGAgtgtgt	3491	CNGAgtgnga	3492	CNGAgtgngc
3493	NCGAgtgggt	3494	NCGAgtgtgt	3495	NCGAgtgnga	3496	NCGAgtgngc
3497	ACGAgtgggt	3498	ACGAgtgtgt	3499	ACGAgtgnga	3500	ACGAgtgngc
3501	CCGAgtgggt	3502	CCGAgtgtgt	3503	CCGAgtgnga	3504	CCGAgtgngc
3505	GCGAgtgggt	3506	GCGAgtgtgt	3507	GCGAgtgnga	3508	GCGAgtgngc
3509	TCGAgtgggt	3510	TCGAgtgtgt	3511	TCGAgtgnga	3512	TCGAgtgngc
3513	GNGAgtgggt	3514	GNGAgtgtgt	3515	GNGAgtgnga	3516	GNGAgtgngc
3517	NGGAgtgggt	3518	NGGAgtgtgt	3519	NGGAgtgnga	3520	NGGAgtgngc
3521	AGGAgtgggt	3522	AGGAgtgtgt	3523	AGGAgtgnga	3524	AGGAgtgngc
3525	CGGAgtgggt	3526	CGGAgtgtgt	3527	CGGAgtgnga	3528	CGGAgtgngc
3529	GGGAgtgggt	3530	GGGAgtgtgt	3531	GGGAgtgnga	3532	GGGAgtgngc
3533	TGGAgtgggt	3534	TGGAgtgtgt	3535	TGGAgtgnga	3536	TGGAgtgngc
3537	TNGAgtgggt	3538	TNGAgtgtgt	3539	TNGAgtgnga	3540	TNGAgtgngc
3541	NTGAgtgggt	3542	NTGAgtgtgt	3543	NTGAgtgnga	3544	NTGAgtgngc
3545	ATGAgtgggt	3546	ATGAgtgtgt	3547	ATGAgtgnga	3548	ATGAgtgngc
3549	CTGAgtgggt	3550	CTGAgtgtgt	3551	CTGAgtgnga	3552	CTGAgtgngc
3553	GTGAgtgggt	3554	GTGAgtgtgt	3555	GTGAgtgnga	3556	GTGAgtgngc
3557	TTGAgtgggt	3558	TTGAgtgtgt	3559	TTGAgtgnga	3560	TTGAgtgngc

Таблица 2 (продолжение). Последовательность ДНК интронного REMS (где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид)

SEQ	Последователь	SEQ	Последователь	SEQ	Последователь	SEQ	Последователь

ID NO.	ность	ID NO.	ность	ID NO.	ность	ID NO.	ность
3561	ANGAgtgngg	3562	GNGAgtgngg	3563	ANGAgtgngt	3564	GNGAgtgngt
3565	NAGAgtgngg	3566	NGGAgtgngg	3567	NAGAgtgngt	3568	NGGAgtgngt
3569	AAGAgtgngg	3570	AGGAgtgngg	3571	AAGAgtgngt	3572	AGGAgtgngt
3573	CAGAgtgngg	3574	CGGAgtgngg	3575	CAGAgtgngt	3576	CGGAgtgngt
3577	GAGAgtgngg	3578	GGGAgtgngg	3579	GAGAgtgngt	3580	GGGAgtgngt
3581	TAGAgtgngg	3582	TGGAgtgngg	3583	TAGAgtgngt	3584	TGGAgtgngt
3585	CNGAgtgngg	3586	TNGAgtgngg	3587	CNGAgtgngt	3588	TNGAgtgngt
3589	NCGAgtgngg	3590	NTGAgtgngg	3591	NCGAgtgngt	3592	NTGAgtgngt
3593	ACGAgtgngg	3594	ATGAgtgngg	3595	ACGAgtgngt	3596	ATGAgtgngt
3597	CCGAgtgngg	3598	CTGAgtgngg	3599	CCGAgtgngt	3600	CTGAgtgngt
3601	GCGAgtgngg	3602	GTGAgtgngg	3603	GCGAgtgngt	3604	GTGAgtgngt
3605	TCGAgtgngg	3606	TTGAgtgngg	3607	TCGAgtgngt	3608	TTGAgtgngt

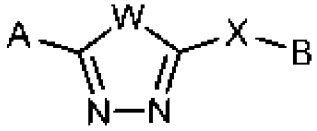
В определенных аспектах в данном документе представлен вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе. В некоторых аспектах в данном документе представлена клетка, содержащая искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе, или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества и модификации типа белка, вырабатываемого клеткой, содержащей искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе. В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества и модификации типа белка, вырабатываемого клеткой, содержащей искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует терапевтический белок. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует нефункциональный белок. В некоторых аспектах продуцируя терапевтический белок, искусственная генетическая конструкция также может кодировать выявляемый репортерный белок. В некоторых аспектах продуцируя нефункциональный белок, искусственная генетическая конструкция также может кодировать выявляемый репортерный белок.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества белка, вырабатываемого у субъекта, причем субъекту вводят или ввели искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе. В одном аспекте в данном документе представлен способ регулирования количества белка,

вырабатываемого у субъекта, причем способ включает: (a) введение субъекту искусственной генетической конструкции или вектора, содержащего искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе; и (b) введение субъекту соединения формулы (I) или его форм. В другом аспекте в данном документе представлен способ регулирования количества белка, вырабатываемого у субъекта, причем способ включает введение субъекту, несущему ген, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, соединения формулы (I) или его форм. В другом аспекте в данном документе представлен способ регулирования количества белка, вырабатываемого у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем субъекту ранее ввели искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция может кодировать терапевтический или нефункциональный белок. В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует выявляемый репортерный белок. В определенных аспектах субъектом является не человек. В конкретных аспектах субъектом является человек.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего нуклеотидную последовательность РНК в 5'-3' порядке: точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), причем интронный REMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин (A или G, соответственно), a n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-предшественника в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично

ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

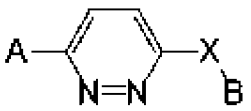
R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

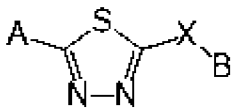
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего нуклеотидную последовательность РНК в 5'-3' порядке: точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), причем интронный REMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-предшественника в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его форм, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

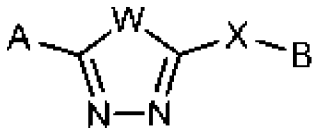
R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего нуклеотидную последовательность РНК в 5'-3' порядке: точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), причем интронный REMS содержит последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-предшественника в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино,

гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

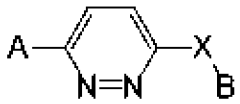
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

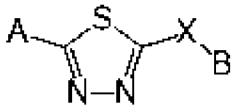
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его

пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества РНК-транскрипта, получаемого из РНК-предшественника, содержащего нуклеотидную последовательность РНК в 5'-3' порядке: точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), причем интронный REMS содержит последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение РНК-предшественника в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его формой, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-}

$_4$алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

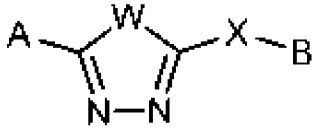
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-}

$_4$алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-

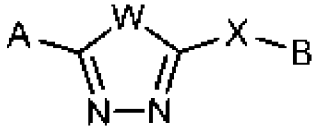
$_4$алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форм, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую,

бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно

замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

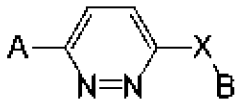
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

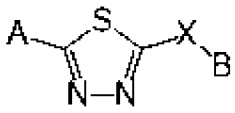
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3’-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r

представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его форм, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-}

$_{7}$циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

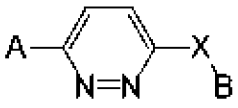
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

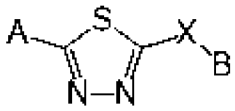
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или

неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его форм, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-

C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

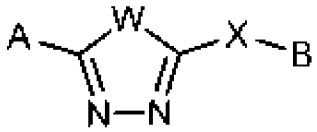
R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично

ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-

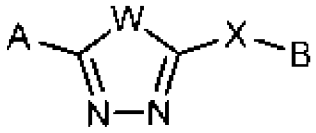
карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую,

бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно

замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

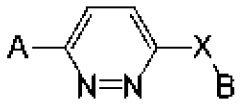
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

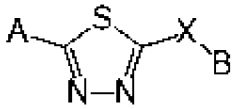
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3’-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtrngn

(SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, a n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его форм, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-}

$_{7}$циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

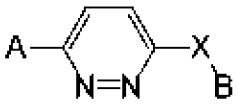
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

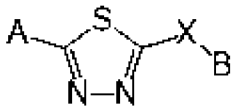
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества и типа белка, продуцируемого геном, содержащим нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую эндогенный или

неэндогенный интронный REMS у субъекта, причем нуклеотидная последовательность ДНК содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный или неэндогенный интронный REMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I), причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его формой, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-

C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, AKT1, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APOA2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARMCX6, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DLGAP4, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3,

EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL39, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B,

MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCBP4, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKG1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCARNA9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB,

TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCA1, ABCB7, ABCC1, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM33, AFF2, AGK, AGPAT3, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK2, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRD17, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, APAF1, APLP2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP22, ARID1A, ARID2, ARMCX3, ASAP1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2C1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BEND6, BICD1, BIN1, BNC1, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BZW1, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C9orf69, CAB39, CALU, CAMKK1, CAPNS1, CASC3, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC88A, CCDC92, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CEP68, CFLAR, CHD8, CIZ1, CLIC1, CLK4, CNOT1, COG1, COL12A1, COL1A1, COL6A1, COPS7B, CPEB2, CREB5, CRLS1, CRTAP, CSDE1, CSNK1A1, CTDSP2, CTNND1, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYBRD1, CYP51A1, DAB2, DACT1, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCBLD2, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDR1, DDX39B, DDX42, DENND1A, DENND1B, DENND5A, DGCR2, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DNM2, DOCK1, DPP8, DSEL, DST, DSTN, EBF1, EEA1,

EEF1A1, EFCAB14, EGR1, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ENG, ENPP2, ENSA, EPN1, EPT1, ERC1, ERGIC3, ETV5, EXO1, EXTL2, EYA3, FADS1, FADS2, FAF1, FAM111A, FAM198B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM65A, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD5-AS1, FGFRL1, FHOD3, FLII, FLNB, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FUS, FYN, GABPB1, GALC, GALNT1, GAS7, GBA2, GCFC2, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GMIP, GNA13, GNAS, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR89A, GPSM2, GREM1, GRK6, GSE1, GTF2H2B, ИМЕЕТ2, HAT1, HAUS3, HAUS6, HDAC7, HEG1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGB1, HMGCR, HMGCS1, HMOX1, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IGF2BP2, IL6ST, INHBA, INSIG1, IQCE, ITGAV, ITGB5, ITM2C, ITSN1, KANSL3, KCNK2, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIF14, KIF2A, KIF3A, KLC1, KLC2, KLF6, KLHL7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP2-3, LAMA2, LAMB1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LGALS8, LIMS1, LINC00341, LINC00657, LMAN2L, LMO7, LONP1, LOX, LRCH4, LRIG1, LRP8, LRRC8A, LSS, LTBR, LUC7L2, LZTS2, MADD, MAGED4, MAGED4B, MAN1A2, MAP4K4, MBD1, MBOAT7, MDM2, MED1, MEDAG, MEF2D, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MICAL2, MINPP1, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLST8, MMAB, MMS19, MMS22L, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MYADM, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NAA35, NADK, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFE2L1, NFX1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NOL10, NOMO3, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, ODF2, OS9, OSBPL6, OSMR, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PCBP2, PCBP4, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE4A, PDE7A, PDLIM7, PDXDC1, PEPD, PEX5, PFKP, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGU, PIK3C2B, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PLAU, PLEC, PLEKHB2, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, POLE3, POLR3D, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPHLN1, PPIP5K1, PPP1R12A, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKDC, PRMT1, PRNP, PRSS23, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PTK2B, PTPN14, PUF60, PUS7, PVR, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB34, RAD1, RAD23B, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RARG, RASSF8, RBCK1, RBFOX2, RBM10, RCC1, RFTN1, RFWD2, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF38, RNFT1, RPL10, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24B, SEC61A1, SEPT9, SERPINE2, SF1, SGOL2, SH3RF1, SKIL, SLC25A17, SLC39A3, SLC41A1, SLC4A4, SLC7A6, SLC7A8, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMN2, SMPD4, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNHG16, SNX14, SOCS2, SON, SOS2, SPATA20, SPATS2, SPG20, SPRED2, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRSF3, STARD4, STAT1, STAT3, STAU1, STC2, STEAP2, STRIP1, STRN3, STX16, SUPT20H, SYNE1, SYNE2, SYT15, SYTL2, TACC1,

TAF2, TANC2, TARBP1, TARS, TBC1D15, TBL2, TCF7L2, TENC1, TENM2, TEP1, TET3, TFCP2, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, THADA, THAP4, THRB, TIMP2, TJP2, TLE3, TLK1, TMEM154, TMEM47, TMEM63A, TNC, TNFAIP3, TNFRSF12A, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNS1, TNS3, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53INP1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRMT1L, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSPAN2, TTC7A, TUBB2C, TUBB3, TXNL1, TXNRD1, U2SURP, UBAP2L, UBE2G2, UBE2V1, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC5B, USP19, USP7, VANGL1, VARS2, VCL, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS51, VWA8, WDR19, WDR37, WDR48, WIPF1, WNT5B, WSB1, WWTR1, XIAP, XRN2, YAP1, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZHX3, ZMIZ1, ZMYM2, ZNF12, ZNF148, ZNF219, ZNF227, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF281, ZNF335, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF583, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF674, ZNF74, ZNF764, ZNF778, ZNF780A, ZNF827, ZNF839 и ZNF91.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCB8, ANKRD36, APLP2, ARHGAP12, ARMCX6, ASAP1, ATG5, AXIN1, BIRC6, C1orf86, CDC42BPA, CLTA, DYRK1A, ERGIC3, FBXL6, FOXM1, GGCT, KAT6B, KDM6A, KIF3A, KMT2D, LARP7, LYRM1, MADD, MAN2C1, MRPL55, MYCBP2, MYO9B, PNISR, RAP1A, RAPGEF1, SENP6, SH3YL1, SLC25A17, SMN2, SREK1, STRN3, TAF2, TMEM134, VPS29, ZFAND1 и ZNF431.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCB8, ANKRD36, ARHGAP12, ARMCX6, ATG5, BIRC6, C1orf86, CLTA, DYRK1A, FBXL6, KAT6B, KDM6A, KMT2D, LYRM1, MAN2C1, MRPL55, MYCBP2, PNISR, RAPGEF1, SENP6, SH3YL1, TMEM134 и ZNF431.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCA10, ABCC1, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAMTS1, ADAMTS5, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPS, AKAP3, ANK1, ANK2, ANK3, ANKRD33B, ANXA11, ANXA6, AP4B1-AS1, ARHGEF16, ARID5B, ARL9, ARMCX3, ASAP1, ASIC1, ATP2A3, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BIN3-IT1, BIRC3, BTG2, C10orf54, C11orf70, C11orf73, C11orf94, C12orf56, C19orf47, C3, C4orf27, C7orf31, C8orf34, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CCDC79, CCER2, CCNF, CDCA7, CDKAL1, CELSR1, CEMIP, CEP170, CFH, CIITA, CLDN23, CMAHP, CNGA4, CNTD1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CRISPLD2, CRLF1, CRYL1, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND5A, DEPTOR, DFNB59, DGKA, DHFR, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DLG5, ДНКН8, DNAJC27, DOCK1, DOCK11, DYNC1I1, DZIP1L, EBF1, EFEMP1, EGR3, EIF2B3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENPP1, ERCC8, ESM1, EVC2, F2R, FAM160A1, FAM198B, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2,

FBN2, FBXO9, FCHO1, FER, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALC, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GNAQ, GOLGB1, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HLTF, HMGN3-AS1, HMOX1, HOOK3, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1524, KIAA1715, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LSAMP, LUM, LYPD1, LYRM1, MAFB, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAPK13, MASP1, MB, MC4R, MEDAG, MEGF6, MEMO1, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MMS19, MN1, MOXD1, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, MYO1D, NA, NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF, NEURL1B, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, NTNG1, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT2, PAIP2B, PAPD4, PBLD, PCM1, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PDXDC1, PEAR1, PEPD, PHACTR3, PI4K2B, PIK3R1, PIM2, PITPNB, PITPNM3, PLAU, PLEK2, PLEKHA6, PLEKHH2, PLXNC1, PMS1, PODN, POLN, POLR1A, POSTN, PPM1E, PPP3CA, PRKCA, PRKDC, PRKG1, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RARS, RBBP8, RBKS, RCC1, RDX, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RNFT1, ROR1, ROR2, RWDD4, SCARNA9, SCO1, SEC22A, SHROOM3, SIGLEC10, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SMYD3, SNED1, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPDYA, SPEF2, SQRDL, STAC2, STAT1, STAT4, STEAP2, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TARBP1, TEX21P, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THADA, THBS2, THRB, TMEM102, TMEM119, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNC, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNS3, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRAF3, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TXNIP, UNC5B, USP27X, UVRAG, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR91, WISP1, WNT10B, XRN2, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF212, ZNF350, ZNF660, ZNF79 и ZNF837.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCA10, ACTA2, ADAL, ADAMTS1, ADAMTS5, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF3, AKAP3, ANK1, ANK3, ANKRD33B, AP4B1-AS1, ARHGEF16, ARID5B, ARL9, ASIC1, ATP2A3, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BIN3-IT1, BIRC3, BTG2, C10orf54, C11orf70, C11orf94, C12orf56, C19orf47, C3, C7orf31, C8orf34, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CCDC79, CCER2, CCNF, CELSR1, CEMIP, CEP170, CFH, CIITA, CLDN23, CMAHP, CNGA4, CNTD1, COL11A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CRISPLD2, CRLF1, CRYL1, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX50, DEGS1, DEPTOR, DFNB59, DIRAS3, DLG5,

ДНКН8, DNAJC27, DOCK11, DYNC1I1, DZIP1L, EFEMP1, EGR3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENPP1, ERCC8, ESM1, EVC2, F2R, FAM160A1, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXO9, FCHO1, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GNAQ, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HMGN3-AS1, HOOK3, HSPA1L, HTATIP2, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LSAMP, LUM, LYPD1, MAFB, MAMDC2, MAN2A1, MAPK13, MASP1, MB, MC4R, MEGF6, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MN1, MOXD1, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, NA, NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT2, PAIP2B, PBLD, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PEAR1, PHACTR3, PI4K2B, PIK3R1, PIM2, PITPNM3, PLEK2, PLEKHA6, PLEKHH2, PODN, POLN, POLR1A, PPM1E, PPP3CA, PRKCA, PRKG1, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RARS, RBBP8, RBKS, RDX, RFX3-AS1, RGCC, ROR1, ROR2, SCARNA9, SHROOM3, SIGLEC10, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SNED1, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPDYA, SPEF2, STAC2, STAT4, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TEX21P, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THBS2, TMEM102, TMEM119, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TXNIP, USP27X, UVRAG, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWF, WDR91, WISP1, WNT10B, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF212, ZNF350, ZNF660, ZNF79 и ZNF837.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCB8, ABCC3, ADAM17, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, ANXA11, APIP, APLP2, ARHGAP1, ARL15, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATXN1, AXIN1, BECN1, BHMT2, BICD1, BTN3A1, C11orf30, C11orf73, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASC3, CASP7, CCDC122, CDH13, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, COPS7B, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DAGLB, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHFR, DIAPH3, DLGAP4, DNAJC13, DNMBP, DOCK1, DYRK1A, EIF2B3, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERCC1, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAF1, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FAM198B, FBN2, FER, FHOD3, FOCAD, GALC, GCFC2, GGACT, GGCT, GLCE, GOLGA4, GOLGB1, GPSM2, GULP1, GXYLT1, HAT1, HDX, HLTF, HMGA2, HNMT, HPS1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IFT57,

INPP5K, IVD, KDM6A, KIAA1524, KIAA1715, LETM2, LOC400927, LRRC42, LUC7L3, LYRM1, MADD, MB21D2, MCM10, MED13L, MEDAG, MEMO1, MFN2, MMS19, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, MYLK, MYOF, NGF, NREP, NSUN4, NT5C2, OSMR, OXCT1, PAPD4, PCM1, PDE7A, PDS5B, PDXDC1, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PITPNB, PLEKHA1, PLSCR1, PMS1, POMT2, PPARG, PPHLN1, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PXK, RAF1, RAP1A, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RFWD2, RNFT1, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SAR1A, SCO1, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SKA2, SLC12A2, SLC25A17, SLC44A2, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SNX7, SOS2, SPATA18, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAT1, STRN3, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TASP1, TBC1D15, TCF12, TCF4, TIAM1, TJP2, TMC3, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TNRC6A, TNS3, TOE1, TRAF3, TRIM65, TSPAN2, TTC7B, TUBE1, TYW5, UBAP2L, UBE2V1, URGCP, VAV2, VPS29, WDR27, WDR37, WDR91, WNK1, XRN2, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232, ZNF37BP и ZNF680.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCB8, ABCC3, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, APIP, ARHGAP1, ARL15, ATXN1, BECN1, BHMT2, BTN3A1, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASP7, CCDC122, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DAGLB, DCAF17, DLGAP4, DNAJC13, DNMBP, DYRK1A, ENAH, EP300, ERCC1, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FBN2, GGACT, GLCE, GULP1, GXYLT1, HDX, HMGA2, HNMT, HPS1, IFT57, INPP5K, IVD, KDM6A, LETM2, LOC400927, LRRC42, LYRM1, MB21D2, MCM10, MED13L, MFN2, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, NGF, OXCT1, PDS5B, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PLEKHA1, PLSCR1, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRUNE2, PXK, RAF1, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SKA2, SLC12A2, SLC44A2, SNX7, SPATA18, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STXBP6, TASP1, TCF12, TCF4, TIAM1, TMC3, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TNRC6A, TTC7B, TUBE1, TYW5, URGCP, VAV2, WDR27, WDR91, WNK1, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232 и ZNF680.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABHD10, ADAL, ADAM17, ADAM23, ADAMTS19, AGPAT4, AGPS, AKAP8L, AKT1, ANKRD13C, ANXA11, APIP, APPL2, ARHGAP1, ARHGAP5, ARL15, ARL5B, ARSJ, ASAP1, ATF6, BECN1, BHMT2, BIN3, BNC2, BTBD10, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C11orf30, C11orf73, C11orf76, C12orf4, C2orf47, CACNB1, CACNB4, CADM2, CCNL2, CDH18, CENPI, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CHEK1, CHRM2, CMAHP, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COPS7B, CRISPLD2, CRYBG3, CUX1, DAAM1, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND4A, DENND5A, DET1, DGK1, DHFR, DIAPH3, DLG5, DMXL1, DNAJA4, DNMBP, DYRK1A, DZIP1L, ELMO2, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERC2, EVC, EXOC3, EXOC6B,

FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM208B, FAM49B, FAM69B, FBN2, FBXL16, FBXO9, FGD4, FHOD3, GALC, GBP1, GLCE, GNG12, GOLGB1, GTSF1, GXYLT1, HDAC5, HDX, HMGXB4, HOXB3, HSD17B4, HTT, IFT57, IKBKAP, INO80, IPP4B, INVS, ITCH, IVD, KDM6A, KDSR, KIAA1524, KIAA1715, KIDINS220, KIF21A, L3MBTL2, LGALS3, LINCR-0002, LINGO2, LOC400927, LPHN1, LRRC1, LRRC42, LYRM1, MACROD2, MANEA, MAPK10, MARCH7, MARCH8, MDN1, MEAF6, MEMO1, MFN2, MLLT10, MMS19, MORF4L1, MRPL39, MRPL45, MRPS28, $MTMR_3$, MYB, MYCBP2, MYLK, NEDD4, NFASC, NGF, NIPA1, NLGN1, NLN, NREP, NSUN4, NUPL1, OSBPL3, PAPD4, PBX3, PCDH10, PDE3A, PDE7A, PDXDC1, PDXDC2P, PELI1, PIGN, PITPNB, PMS1, PNISR, POMT2, PPARG, PPFIBP1, PRPF31, PSMA4, PXK, RAB23, RAF1, RAPGEF1, RASIP1, RBBP8, RCOR3, RERE, RGL1, RNF130, RNF144A, RNF213, RPF2, RPS10, SAMD4A, SCO1, SENP6, SF3B3, SGIP1, SGMS1, SGPL1, SH2B3, SKP1, SLC12A2, SLC25A16, SLC25A17, SMOX, SNAP23, SNX24, SNX7, SOCS6, SOGA2, SORCS1, SPIDR, SPRYD7, SREK1, SSBP1, STRAD8, STXBP4, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TARBP1, TASP1, TBCA, TBL1XR1, TCF4, TEKT4P2, TET1, TIAM1, TJAP1, TJP2, TMEM214, TMX3, TNRC6A, TRAF3, TRIM65, TSPAN7, TXNL4B, UBE2D3, UBE2L3, UBN2, UNC13B, URGCP-MRPS24, UVRAG, VDAC2, WDR27, WDR90, WHSC2, WNK1, XRN2, ZFP82, ZMIZ2, ZNF138, ZNF208, ZNF212, ZNF280D, ZNF350, ZNF37BP, ZNF426, ZNF618, ZNF680, ZNF730, ZNF777, ZNF7804A, ZNF836 и ZSCAN25.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: APOA2, ASAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CRX, CTRC, DENND5A, DIAPH3, DMD, DNAH11, EIF2B3, GALC, HPS1, HTT, IKBKAP, KIAA1524, LMNA, MECP2, PAPD4, PAX6, PCCB, PITPNB, PTCH1, SLC34A3, SMN2, SPINK5, SREK1, TMEM67, VWF, XDH и XRN2.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибированный с гена, выбирают из: ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APOA2, APP, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132,

C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C,

ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKCA, PRKDC, PRKG1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14,

RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCARNA9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-

транскрипт, транскрибируемый с гена, не является SMN2.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибируемый с гена, не выбирают из: ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

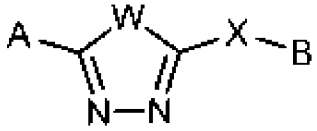
В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибируемый с гена, не выбирают из: ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, геном или РНК-транскриптом, транскрибируемым с гена, является SMN2.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибируемый с гена, который выбирают из: ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом конкретном аспекте, описанном в данном документе, ген или РНК-транскрипт, транскрибируемый с гена, который выбирают из: ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества и модификации типа белка, вырабатываемого клеткой, содержащей искусственную генетическую конструкцию, которая описана выше, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой, причем формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1\text{-}4}алкил)$, $C(C_{1\text{-}4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или $C_{9\text{-}10}$циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично

ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

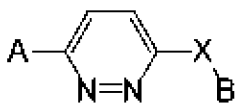
R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

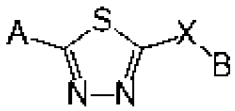
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования количества и модификации типа белка, вырабатываемого клеткой, содержащей искусственную генетическую конструкцию, которая описана выше, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой, причем формулу (I) выбирают из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib):



(Ia)



(Ib)

или его формой, причем

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил,

гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

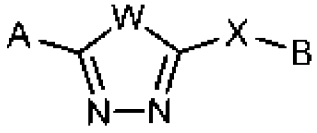
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgtrngn (SEQ ID NO: 1809), CNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1810), GNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1811), TNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1812), NAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1813), NCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1814), NGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1815), NTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1816), AAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1817), ACGAgtrngn (SEQ ID NO: 1818),

AGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1819), ATGAgtrngn (SEQ ID NO: 1820), CAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1821), CCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1822), CGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1823), CTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1824), GAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1825), GCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1826), GGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1827), GTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1828), TAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1829), TCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1830), TGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1831) и TTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1832), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид. В дополнительном конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgtragt (SEQ ID NO: 1833), CNGAgtragt (SEQ ID NO: 1834), GNGAgtragt (SEQ ID NO: 1835), TNGAgtragt (SEQ ID NO: 1836), NAGAgtragt (SEQ ID NO: 1837), NCGAgtragt (SEQ ID NO: 1838), NGGAgtragt (SEQ ID NO: 1839), NTGAgtragt (SEQ ID NO: 1840), AAGAgtragt (SEQ ID NO: 1841), ACGAgtragt (SEQ ID NO: 1842), AGGAgtragt (SEQ ID NO: 1843), ATGAgtragt (SEQ ID NO: 1844), CAGAgtragt (SEQ ID NO: 1845), CCGAgtragt (SEQ ID NO: 1846), CGGAgtragt (SEQ ID NO: 1847), CTGAgtragt (SEQ ID NO: 1848), GAGAgtragt (SEQ ID NO: 1849), GCGAgtragt (SEQ ID NO: 1850), GGGAgtragt (SEQ ID NO: 1851), GTGAgtragt (SEQ ID NO: 1852), TAGAgtragt (SEQ ID NO: 1853), TCGAgtragt (SEQ ID NO: 1854), TGGAgtragt (SEQ ID NO: 1855) и TTGAgtragt (SEQ ID NO: 1856), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин. В разных конкретных аспектах нуклеотидной последовательностью, кодирующей интронный REMS, является нуклеотидная последовательность, кодирующая неэндогенный интронный REMS, то есть предшественник РНК-транскрипта, содержащий неэндогенный интронный REMS, не найденный в естественных условиях в последовательности ДНК искусственной конструкции.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или

бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

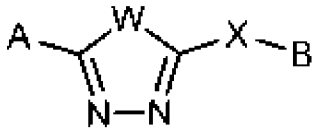
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-

транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точка ветвления, и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-

карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил,

гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

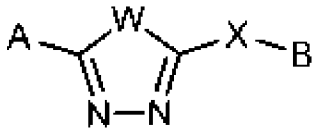
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта интрон дополнительно содержит в 5’-3’ порядке: 5’-сайт сплайсинга, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит три экзона и два интрона, причем три экзона и два интрона расположены в следующем порядке 5’-3’: первый экзон, первый интрон, второй экзон, второй интрон и третий экзон, причем первый интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления и первый 3’-сайт сплайсинга, причем второй интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: второй 5’-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых

выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-

C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

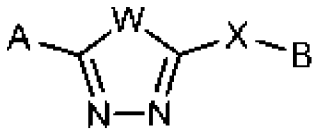
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В некоторых аспектах iREMS представляет собой эндогенный iREMS. В других аспектах iREMS - неэндогенный iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем пре-мРНК-

транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-

карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

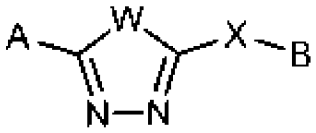
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-}

$_4$алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4

или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-

C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

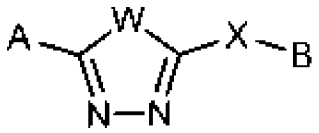
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта интрон дополнительно содержит в 5’-3’ порядке: 5’-сайт сплайсинга, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит три экзона и два интрона, причем три экзона и два интрона расположены в следующем порядке 5’-3’: первый экзон, первый интрон, второй экзон, второй интрон и третий экзон, причем первый интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления и первый 3’-сайт сплайсинга, причем второй интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: второй 5’-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино,

гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

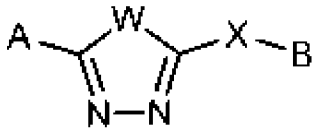
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его

пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо

выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-}

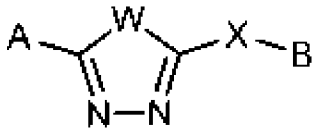
$_4$алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых

выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-

C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

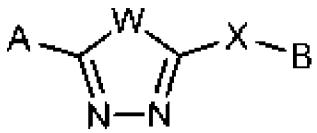
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта интрон дополнительно содержит в 5’-3’ порядке: 5’-сайт сплайсинга, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит три экзона и два интрона, причем три экзона и два интрона расположены в следующем порядке 5’-3’: первый экзон, первый интрон, второй экзон, второй интрон и третий экзон, причем первый интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления и первый 3’-сайт сплайсинга, причем второй интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: второй 5’-сайт

сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-}

$_4$алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

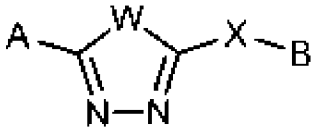
причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте пре-мРНК-транскрипт находится в клетке или лизате клетки, а способ включает введение соединения в контакт с клеткой или лизатом клетки. В конкретном аспекте способ модулирует количество и/или модифицирует тип белка, получаемого из зрелого мРНК-транскрипта и получаемого в клетке или лизате клетки.

В конкретном аспекте способ включает введение соединения субъекту. В конкретном аспекте способ модулирует количество и/или модифицирует тип белка, получаемого из зрелого мРНК-транскрипта и вырабатываемого у субъекта. В одном аспекте субъектом является субъект-не человек. В другом аспекте субъектом является субъект-человек.

В конкретном аспекте зрелый мРНК-транскрипт кодирует выявляемый репортерный белок.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из модификации сплайсинга РНК пре-мРНК-транскрипта, содержащего два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2

или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

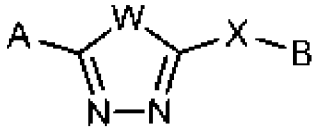
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из пре-мРНК-транскрипта, содержащего два экзона и интрон, причем первый экзон

находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-}

$_4$алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-

карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

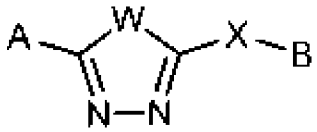
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта интрон дополнительно содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из пре-мРНК-транскрипта, содержащего три экзона и два интрона, причем три экзона и два интрона расположены в следующем порядке 5'-3': первый экзон, первый интрон, второй экзон, второй интрон и третий экзон, причем первый интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления и первый 3'-сайт сплайсинга, причем второй интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: второй 5'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых

выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-

C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В некоторых аспектах iREMS представляет собой эндогенный iREMS. В других аспектах iREMS - неэндогенный iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащие экзоны и один или более интронов, причем по меньшей мере один интрон содержит iREMS, который находится позади точки ветвления и 3'-сайта сплайсинга, и при этом iREMS содержит последовательность GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5'-3'

порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, iREMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5'-3' порядке: iREMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена клетка, содержащая искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе.

В конкретном аспекте iREMS содержит последовательность РНК GAguragu, где r представляет аденин или гуанин.

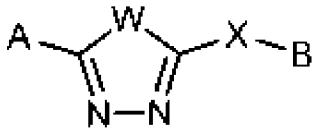
В другом конкретном аспекте iREMS содержит последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1) выбирают из группы, состоящей из ANGAgurngn (SEQ ID NO: 4), CNGAgurngn (SEQ ID NO: 5), GNGAgurngn (SEQ ID NO: 6), UNGAgurngn (SEQ ID NO: 7), NAGAgurngn (SEQ ID NO: 8), NCGAgurngn (SEQ ID NO: 9), NGGAgurngn (SEQ ID NO: 10), NUGAgurngn (SEQ ID NO: 11), AAGAgurngn (SEQ ID NO: 12), ACGAgurngn (SEQ ID NO: 13), AGGAgurngn (SEQ ID NO: 14), AUGAgurngn (SEQ ID NO: 15), CAGAgurngn (SEQ ID NO: 16), CCGAgurngn (SEQ ID NO: 17), CGGAgurngn (SEQ ID NO: 18), CUGAgurngn (SEQ ID NO: 19), GAGAgurngn (SEQ ID NO: 20), GCGAgurngn (SEQ ID NO: 21), GGGAgurngn (SEQ ID NO: 22), GUGAgurngn (SEQ ID NO: 23), UAGAgurngn (SEQ ID NO: 24), UCGAgurngn (SEQ ID NO: 25), UGGAgurngn (SEQ ID NO: 52) и UUGAgurngn (SEQ ID NO: 53), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте iREMS содержит последовательность РНК NNGAguragu (SEQ ID NO: 2), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте последовательность РНК NNGAguragu (SEQ ID NO: 2) выбирают из группы, состоящей из ANGAguragu (SEQ ID NO: 28), CNGAguragu (SEQ ID NO: 29), GNGAguragu (SEQ ID NO: 30), UNGAguragu (SEQ ID NO: 31), NAGAguragu (SEQ ID NO: 32), NCGAguragu (SEQ ID NO: 33), NGGAguragu (SEQ ID NO: 34), NUGAguragu (SEQ ID NO: 35), AAGAguragu (SEQ ID NO: 36), ACGAguragu (SEQ ID NO: 37), AGGAguragu (SEQ ID NO: 38), AUGAguragu (SEQ ID NO: 39), CAGAguragu (SEQ ID NO: 40), CCGAguragu (SEQ ID NO: 41), CGGAguragu (SEQ ID NO: 42), CUGAguragu (SEQ ID NO: 43), GAGAguragu (SEQ ID NO: 44), GCGAguragu (SEQ ID NO: 45), GGGAguragu (SEQ ID NO: 46), GUGAguragu (SEQ ID NO: 47), UAGAguragu (SEQ ID NO:

48), UCGAguragu (SEQ ID NO: 49), UGGAguragu (SEQ ID NO: 489) и UUGAguragu (SEQ ID NO: 508), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В определенных аспектах N представляет аденин или гуанин.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5

заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

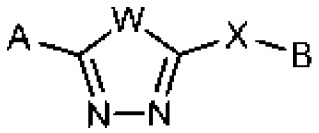
R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино,

гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

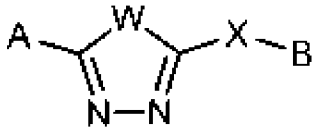
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его

пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, дополнительно содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует три экзона и два интрона, причем нуклеотидные последовательности, кодирующие три экзона и два интрона, соответственно, расположены в следующем порядке 5'-3': нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, и нуклеотидная последовательность, кодирующая третий экзон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1\text{-}4}алкил)$, $C(C_{1\text{-}4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

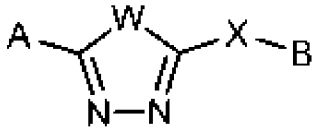
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В некоторых аспектах нуклеотидной последовательностью, кодирующей iREMS, является нуклеотидная последовательность, кодирующая эндогенный iREMS. В других аспектах нуклеотидной последовательностью, кодирующей iREMS, является нуклеотидная последовательность, кодирующая неэндогенный iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации

сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем последовательностью ДНК является последовательность ДНК гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2

заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

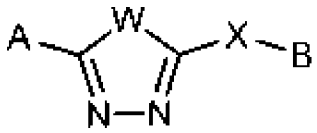
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем последовательностью ДНК является последовательность ДНК гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в

данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-}

$_7$циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

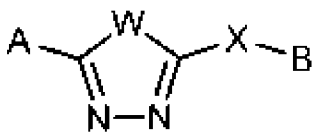
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, дополнительно содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует три экзона и два интрона, причем нуклеотидные последовательности, кодирующие три экзона и два интрона, соответственно, расположены в следующем порядке 5'-3': нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, и нуклеотидная последовательность, кодирующая третий экзон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем последовательностью ДНК является последовательность ДНК гена, который выбирают из генов, перечисленных в Таблице в данном документе, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-}

$_4$алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

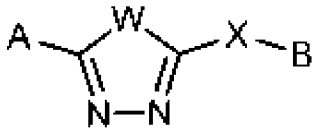
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации

сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4

или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-

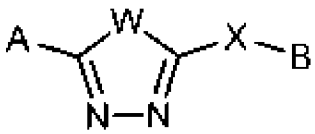
C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-}

$_4$алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

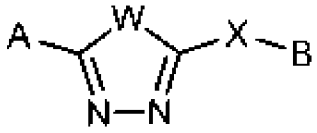
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта нуклеотидная

последовательность, кодирующая интрон, дополнительно содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3’-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, который получают с помощью последовательности ДНК, причем способ включает введение в контакт пре-мРНК-транскрипта, получаемого из последовательности ДНК, с соединением формулы (I) или его формой, причем последовательность ДНК кодирует три экзона и два интрона, причем нуклеотидные последовательности, кодирующие три экзона и два интрона, соответственно, расположены в следующем порядке 5’-3’: нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, и нуклеотидная последовательность, кодирующая третий экзон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1\text{-}4}алкил)$, $C(C_{1\text{-}4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или $C_{9\text{-}10}$циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

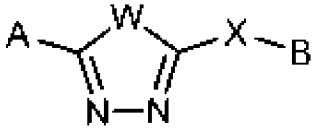
В конкретном аспекте пре-мРНК-транскрипт находится в клетке или лизате клетки, а способ включает введение соединения в контакт с клеткой или лизатом клетки. В конкретном аспекте способ модулирует количество и/или модифицирует тип белка, получаемого из зрелого мРНК-транскрипта и получаемого в клетке или лизате клетки.

В конкретном аспекте способ включает введение соединения субъекту. В конкретном аспекте способ модулирует количество и/или модифицирует тип белка, получаемого из зрелого мРНК-транскрипта и вырабатываемого у субъекта. В одном аспекте субъектом является субъект-не человек. В другом аспекте субъектом является

субъект-человек.

В конкретном аспекте зрелый мРНК-транскрипт кодирует выявляемый репортерный белок.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из пре-мРНК-транскрипта, который получают из последовательности ДНК, кодирующей два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично

ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

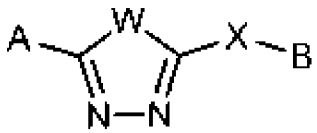
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из пре-мРНК-транскрипта, который получают из последовательности ДНК, кодирующей два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную

последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}$алкил$)_2$-амино-C_{1-}

$_4$алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

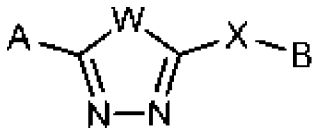
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В конкретном аспекте вышеизложенного аспекта нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, дополнительно содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения или лечения заболеваний или расстройства, в котором изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики или лечения заболеваний, причем способ включает введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту, причем одну, две, три или более изоформ РНК получают из пре-мРНК-транскрипта, который получают из последовательности ДНК, кодирующей три экзона и два интрона, причем нуклеотидные последовательности, кодирующие три экзона и два интрона, соответственно, расположены в следующем порядке 5'-3': нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, и нуклеотидная последовательность, кодирующая третий экзон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая второй интрон, содержит нуклеотидную последовательность ДНК, содержащую в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}алкил)$, $C(C_{1-4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино $(C_{1-4}алкил)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси $(C_{1-4}алкил)_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино,

гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его

пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, представляет собой эндогенную нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS. В других аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, представляет собой неэндогенную нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую экзоны и один или более интронов, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая по меньшей мере один интрон, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, которая находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления, и нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, и при этом нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена клетка, содержащая

искусственную генетическую конструкцию, описанную в данном документе.

В конкретном аспекте нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtragu, где r представляет аденин или гуанин.

В другом конкретном аспекте нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте последовательность ДНК NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808) выбирают из группы, состоящей из ANGAgtrngn (SEQ ID NO: 1809), CNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1810), GNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1811), TNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1812), NAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1813), NCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1814), NGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1815), NTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1816), AAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1817), ACGAgtrngn (SEQ ID NO: 1818), AGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1819), ATGAgtrngn (SEQ ID NO: 1820), CAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1821), CCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1822), CGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1823), CTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1824), GAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1825), GCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1826), GGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1827), GTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1828), TAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1829), TCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1830), TGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1831) и TTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1832), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК NNGAgtragu (SEQ ID NO: 3609), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте последовательность ДНК NNGAgtragu (SEQ ID NO: 3609) выбирают из группы, состоящей из ANGAgtragu (SEQ ID NO: 3610), CNGAgtragu (SEQ ID NO: 3611), GNGAgtragu (SEQ ID NO: 3612), TNGAgtragu (SEQ ID NO: 3613), NAGAgtragu (SEQ ID NO: 3614), NCGAgtragu (SEQ ID NO: 3615), NGGAgtragu (SEQ ID NO: 3616), NTGAgtragu (SEQ ID NO: 3617), AAGAgtragu (SEQ ID NO: 3618), ACGAgtragu (SEQ ID NO: 3619), AGGAgtragu (SEQ ID NO: 3620), ATGAgtragu (SEQ ID NO: 3621), CAGAgtragu (SEQ ID NO: 3622), CCGAgtragu (SEQ ID NO: 3623), CGGAgtragu (SEQ ID NO: 3624), CTGAgtragu (SEQ ID NO: 3625), GAGAgtragu (SEQ ID NO: 3626), GCGAgtragu (SEQ ID NO: 3627), GGGAgtragu (SEQ ID NO: 3628), GTGAgtragu (SEQ ID NO: 3629), TAGAgtragu (SEQ ID NO: 3630), TCGAgtragu (SEQ ID NO: 3631), TGGAgtragu (SEQ ID NO: 3632) и TTGAgtragu (SEQ ID NO: 3633), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В определенных аспектах N представляет аденин или гуанин.

В конкретном аспекте пре-мРНК-транскриптом, описанным в данном документе, является пре-мРНК-транскрипт гена, который нет выбирают из: ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1A-1C. Иллюстративная схема сплайсинга интронного экзона, опосредованного интронным REMS, где 5'ss представляет 5'-сайт сплайсинга; 3'ss представляет 3'-сайт сплайсинга; BP представляет точку ветвления в сплайсинге; Экзон 1e и Экзон 2e представляют eExons; a iExon 1a представляет интронный экзон. События сплайсинга, опосредованного интронным REMS, в отсутствие соединения, описанного в данном документе, проиллюстрированы сплошными линиями, которые связывают экзоны, события сплайсинга, опосредованного интронным REMS в присутствии соединения, описанного в данном документе, проиллюстрированы пунктирными линиями, связывающими экзоны и eExons или iExons.

Фиг. 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B и 6A. На фиг. 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B показано дозозависимое получение iExon для определенных генов в клеткух SH-SY5Y, обработанных в течение 20 часов соединением, описанным в данном документе. На фиг. 5A и 5B показано дозозависимое получение iExon для определенных генов в клеткух GM04856, обработанных в течение 20 часов соединением, описанным в данном документе. На фиг. 6A показано дозозависимое получение iExon для гена ELMO2 в клеткух SH-SY5Y, обработанных в течение 20 часов соединением, описанным в данном документе. Для каждой фигуры RT-PCR конечной точки из общей РНК показала интересующие результирующие полосы для каждого гена, которые показаны открытыми и закрытыми стрелками, причем открытая стрелка представляет изоформу экзона, где произошел эндогенный сплайсинг дикого типа; и при этом закрытая стрелка представляет изоформу экзона, имеющую iExon, включенный в мРНК. Во всех случаях, увеличение концентрации соединения приводило к появлению более медленно мигрирующего продукта ПЦР, содержащего происходящий из интрона экзон, при этом дополнительные видимые полосы представляют собой промежуточные сплайсированные продукты. Звездочка (*) на некоторых фигурах представляет событие, когда выделенный экзон был пропущен. Соответственно, результат для каждого гена демонстрирует статистически значимое событие сплайсинга, которое представляет разные аспекты работы интронного REMS в комбинации с соединениями-модификаторами сплайсинга, которые описаны в данном документе.

Фиг. 6B и 6C. На этих схемах показано получение некоторых изоформ интронных экзонов для ELMO2 в присутствии одного или более соединений, описанных в данном документе, причем присутствие каждой изоформы демонстрирует статистически значимое событие сплайсинга, которое представляет разные аспекты взаимодействий последовательности интронного REMS, где показана одна или более точек ветвления и один или более 3'-сайтов сплайсинга в присутствии соединений, описанных в данном документе.

Интронные элементы распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS)

В одном аспекте в данном документе представлен интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (иначе называемый «iREMS»), имеющий

элементы, которые могут быть распознаны низкомолекулярным модификатором сплайсинга, причем элементы связанного комплекса iREMS в комбинации с низкомолекулярным модификатором сплайсинга, влияют на взаимодействия с сплайсосомой, как описано дальше в данном документе. В конкретном аспекте интронный REMS имеет нуклеотидную последовательность GAgurngn на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n представляет любой нуклеотид. В другом конкретном аспекте интронный REMS имеет нуклеотидную последовательность GAguragu на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин. В одном или более таких конкретных аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин. В более конкретном аспекте интронный REMS имеет нуклеотидную последовательность NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1) на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид. В другом более конкретном аспекте интронный REMS имеет нуклеотидную последовательность NNGAguragu (SEQ ID NO: 2) на уровне РНК, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более таких более конкретных аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин. В другом конкретном аспекте интронный REMS находится позади интронной точки ветвления и функционального интронного 3'-сайта сплайсинга, причем интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgurngn (SEQ ID NO: 4), CNGAgurngn (SEQ ID NO: 5), GNGAgurngn (SEQ ID NO: 6), UNGAgurngn (SEQ ID NO: 7), NAGAgurngn (SEQ ID NO: 8), NCGAgurngn (SEQ ID NO: 9), NGGAgurngn (SEQ ID NO: 10), NUGAgurngn (SEQ ID NO: 11), AAGAgurngn (SEQ ID NO: 12), ACGAgurngn (SEQ ID NO: 13), AGGAgurngn (SEQ ID NO: 14), AUGAgurngn (SEQ ID NO: 15), CAGAgurngn (SEQ ID NO: 16), CCGAgurngn (SEQ ID NO: 17), CGGAgurngn (SEQ ID NO: 18), CUGAgurngn (SEQ ID NO: 19), GAGAgurngn (SEQ ID NO: 20), GCGAgurngn (SEQ ID NO: 21), GGGAgurngn (SEQ ID NO: 22), GUGAgurngn (SEQ ID NO: 23), UAGAgurngn (SEQ ID NO: 24), UCGAgurngn (SEQ ID NO: 25), UGGAgurngn (SEQ ID NO: 52) и UUGAgurngn (SEQ ID NO: 53) на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид, с помощью которого интронный REMS, в присутствии соединения, описанного в данном документе, функционирует в качестве интронного 5'-сайта сплайсинга, вызывая сплайсинг нуклеотидов NNGA REMS и интронных нуклеотидов между интронным 3'-сайтом сплайсинга вплоть до и включая нуклеотиды NNGA в зрелую РНК в качестве интронного экзона с получением нефункциональной мРНК не дикого типа. В другом конкретном аспекте интронный REMS находится впереди интронной точки ветвления и функционального интронного 3'-сайта сплайсинга, причем интронный REMS содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgurngn (SEQ ID NO: 4), CNGAgurngn (SEQ ID NO: 5), GNGAgurngn (SEQ ID NO: 6), UNGAgurngn (SEQ ID NO: 7), NAGAgurngn (SEQ ID NO: 8), NCGAgurngn (SEQ ID NO: 9), NGGAgurngn (SEQ ID NO: 10), NUGAgurngn (SEQ

ID NO: 11), AAGAgurngn (SEQ ID NO: 12), ACGAgurngn (SEQ ID NO: 13), AGGAgurngn (SEQ ID NO: 14), AUGAgurngn (SEQ ID NO: 15), CAGAgurngn (SEQ ID NO: 16), CCGAgurngn (SEQ ID NO: 17), CGGAgurngn (SEQ ID NO: 18), CUGAgurngn (SEQ ID NO: 19), GAGAgurngn (SEQ ID NO: 20), GCGAgurngn (SEQ ID NO: 21), GGGAgurngn (SEQ ID NO: 22), GUGAgurngn (SEQ ID NO: 23), UAGAgurngn (SEQ ID NO: 24), UCGAgurngn (SEQ ID NO: 25), UGGAgurngn (SEQ ID NO: 52) и UUGAgurngn (SEQ ID NO: 53) на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид, с помощью которого интронный REMS, в присутствии соединения, описанного в данном документе, функционирует в качестве интронного 5'-сайта сплайсинга, вызывая сплайсинг нуклеотидов NNGA REMS и интронных нуклеотидов между интронным 3'-сайтом сплайсинга вплоть до и включая нуклеотиды NNGA в зрелую РНК в качестве интронного экзона с получением нефункциональной мРНК не дикого типа. В предпочтительном аспекте REMS имеет нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAguragu (SEQ ID NO: 28), CNGAguragu (SEQ ID NO: 29), GNGAguragu (SEQ ID NO: 30), UNGAguragu (SEQ ID NO: 31), NAGAguragu (SEQ ID NO: 32), NCGAguragu (SEQ ID NO: 33), NGGAguragu (SEQ ID NO: 34), NUGAguragu (SEQ ID NO: 35), AAGAguragu (SEQ ID NO: 36), ACGAguragu (SEQ ID NO: 37), AGGAguragu (SEQ ID NO: 38), AUGAguragu (SEQ ID NO: 39), CAGAguragu (SEQ ID NO: 40), CCGAguragu (SEQ ID NO: 41), CGGAguragu (SEQ ID NO: 42), CUGAguragu (SEQ ID NO: 43), GAGAguragu (SEQ ID NO: 44), GCGAguragu (SEQ ID NO: 45), GGGAguragu (SEQ ID NO: 46), GUGAguragu (SEQ ID NO: 47), UAGAguragu (SEQ ID NO: 48), UCGAguragu (SEQ ID NO: 49), UGGAguragu (SEQ ID NO: 489) и UUGAguragu (SEQ ID NO: 508) на уровне РНК, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n представляет любой нуклеотид. В одном или более аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин.

В контексте ДНК в конкретном аспекте нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, имеет последовательность Gagtrngn, где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n представляет любой нуклеотид. В другом конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, имеет последовательность Gagtragt, где r представляет аденин или гуанин. В конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, имеет последовательность NNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1808), где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид. В другом конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, имеет последовательность NNGAgtragt (SEQ ID NO: 3634), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В конкретном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из

ANGAgtrngn (SEQ ID NO: 1809), CNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1810), GNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1811), TNGAgtrngn (SEQ ID NO: 1812), NAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1813), NCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1814), NGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1815), NTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1816), AAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1817), ACGAgtrngn (SEQ ID NO: 1818), AGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1819), ATGAgtrngn (SEQ ID NO: 1820), CAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1821), CCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1822), CGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1823), CTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1824), GAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1825), GCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1826), GGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1827), GTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1828), TAGAgtrngn (SEQ ID NO: 1829), TCGAgtrngn (SEQ ID NO: 1830), TGGAgtrngn (SEQ ID NO: 1831) и TTGAgtrngn (SEQ ID NO: 1832), где r представляет A или G (то есть пуриновый нуклеотид аденин или гуанин), а n или N представляет любой нуклеотид. В предпочтительном аспекте в контексте ДНК нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из ANGAgtragt (SEQ ID NO: 1833), CNGAgtragt (SEQ ID NO: 1834), GNGAgtragt (SEQ ID NO: 1835), TNGAgtragt (SEQ ID NO: 1836), NAGAgtragt (SEQ ID NO: 1837), NCGAgtragt (SEQ ID NO: 1838), NGGAgtragt (SEQ ID NO: 1839), NTGAgtragt (SEQ ID NO: 1840), AAGAgtragt (SEQ ID NO: 1841), ACGAgtragt (SEQ ID NO: 1842), AGGAgtragt (SEQ ID NO: 1843), ATGAgtragt (SEQ ID NO: 1844), CAGAgtragt (SEQ ID NO: 1845), CCGAgtragt (SEQ ID NO: 1846), CGGAgtragt (SEQ ID NO: 1847), CTGAgtragt (SEQ ID NO: 1848), GAGAgtragt (SEQ ID NO: 1849), GCGAgtragt (SEQ ID NO: 1850), GGGAgtragt (SEQ ID NO: 1851), GTGAgtragt (SEQ ID NO: 1852), TAGAgtragt (SEQ ID NO: 1853), TCGAgtragt (SEQ ID NO: 1854), TGGAgtragt (SEQ ID NO: 1855) и TTGAgtragt (SEQ ID NO: 1856), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В одном или более аспектах, представленных в данном документе, N представляет аденин или гуанин.

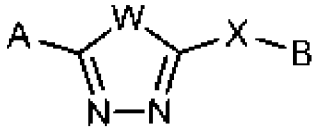
интронный REMS может быть частью эндогенной РНК или может быть введен в последовательность РНК, которая в естественных условиях не содержит последовательность интронного REMS (в каком случае введенный интронный REMS представляет собой неэндогенный интронный REMS, то есть интронный REMS, не находящийся в естественных условиях в соответствующей РНК. Нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, также может быть частью эндогенной последовательности ДНК, или нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, может быть введена в последовательность ДНК, которая в естественных условиях не содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS.

В конкретном аспекте REMS расположен в интроне и находится впереди точки ветвления и функционального 3'-сайта сплайсинга, который в присутствии низкомолекулярного модификатора сплайсинга, обеспечивает функционирование REMS в качестве 5'-сайта сплайсинга. Не связывая себя никакой теорией или механизмом, было показано, что низкомолекулярные соединения, описанные в данном документе, повышают аффинность взаимодействия между U1 snRNP, а также другими компонентами механизма

сплайсинга пре-мРНК, и нуклеотидами NNGA REMS, причем в присутствии соединения интронный REMS функционирует в качестве сайта связывания U1 snRNP, вызывая сплайсинг интронных нуклеотидов в качестве интронного экзона.

Использование соединения

В одном аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I) для использования в способах, описанных в данном документе:



(I)

или их форм, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1-4}$алкил), $C(C_{1-4}$алкил$)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил$)_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил$)_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-}

$_4$алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-

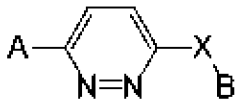
карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

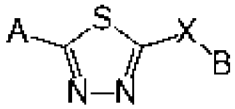
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:



(Ia)



(Ib)

или их форм, причем

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-}

$_4$алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

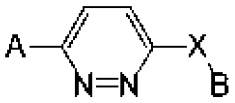
R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-}

$_4$алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

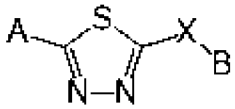
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:



(Ia)



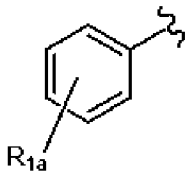
(Ib)

или их форм, причем

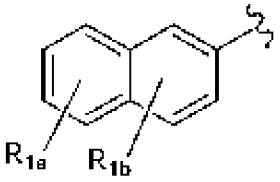
X представляет O, NH, N(CH_3) или связь;

A представляет арил, гетероарил или гетероциклил,

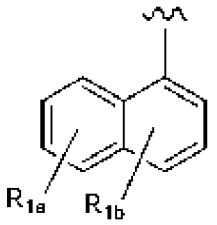
причем арил выбирают из группы, состоящей из



,



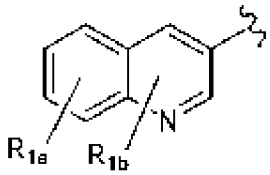
и



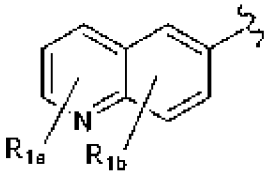
;

a1 a2 a3

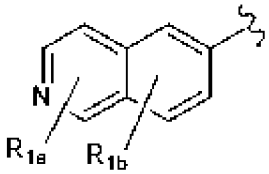
причем гетероарил выбирают из группы, состоящей из



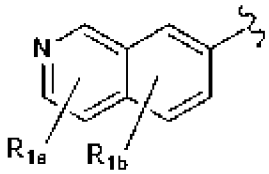
,



,

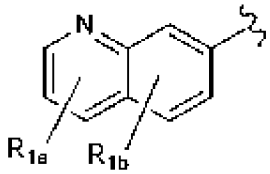


,

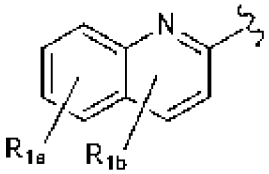


,

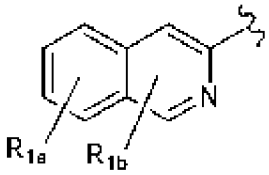
a4 a5 a6 a7



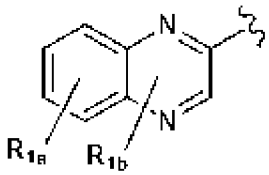
,



,

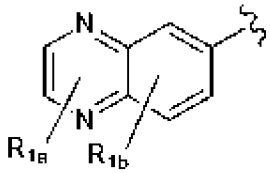


,

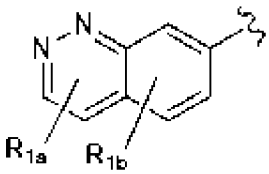


,

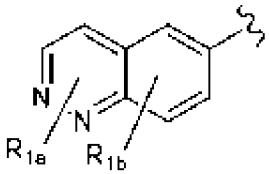
a8 a9 a10 a11



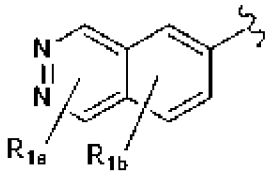
,



,

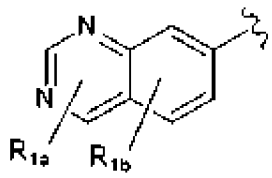
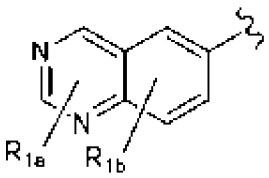
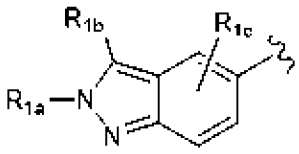
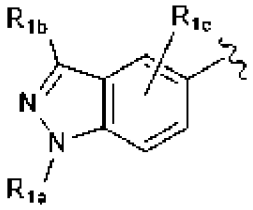


,

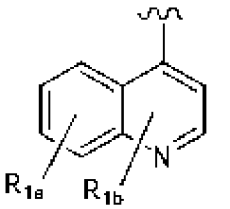
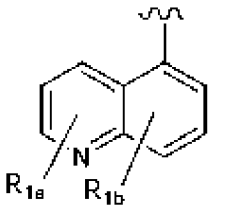
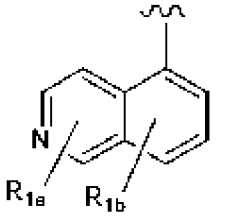
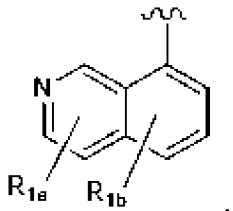


,

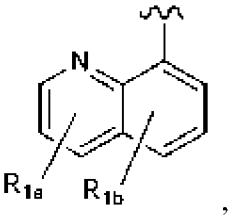
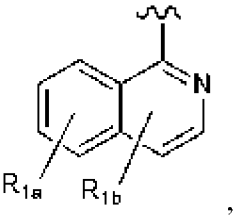
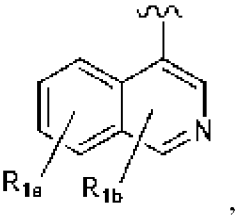
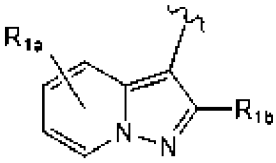
a12 a13 a14 a15

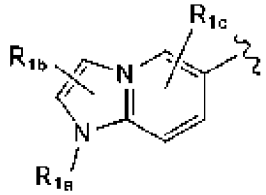
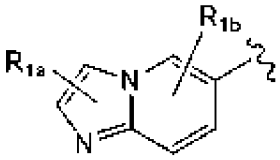
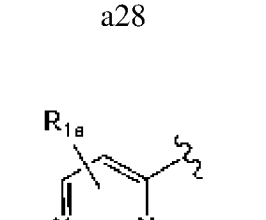
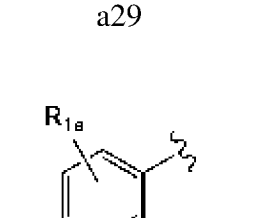
a16 a17 a18 a19

a20 a21 a22 a23

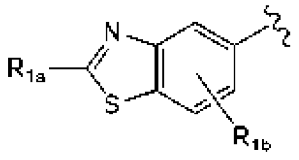





a24 a25 a26 a27



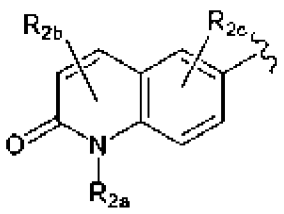
a28 a29 a30 a31



a32 a33 a34 a35, и

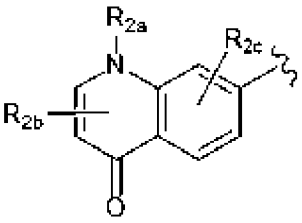
a36

причем гетероциклил выбирают из группы, состоящей из



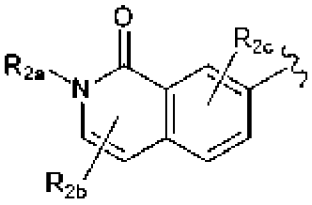
,

a37



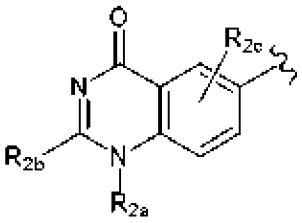
,

a38



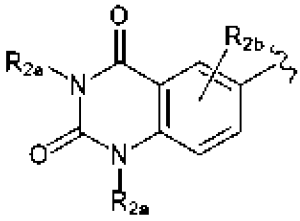
,

a39



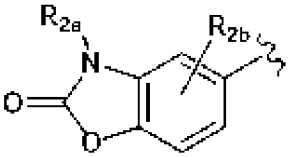
,

a40



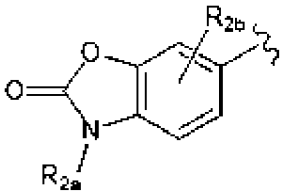
,

a41



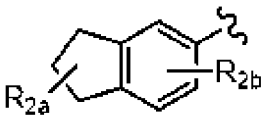
,

a42



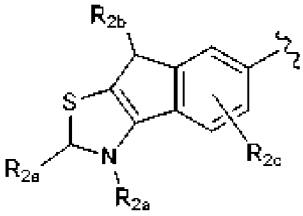
,

a43



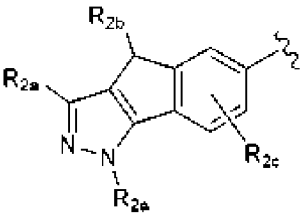
,

a44



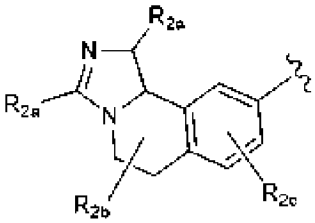
,

a45



,

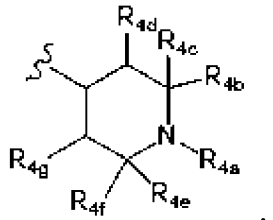
a46, и



;

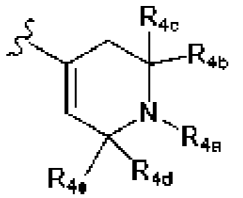
a47

В представляет гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из



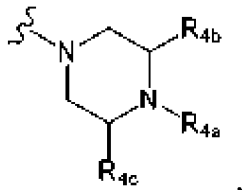
,

b1



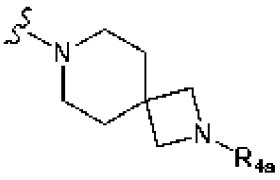
,

b2



,

b3



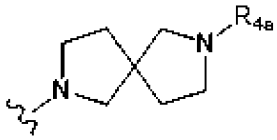
,

b4



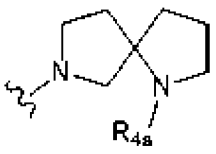
,

b5



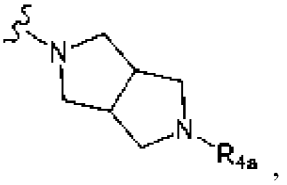
,

b6



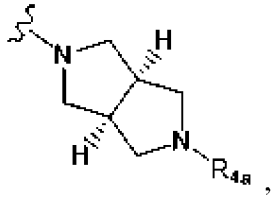
,

b7



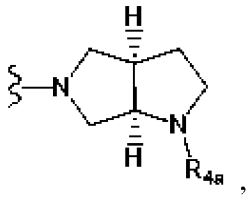
,

b8



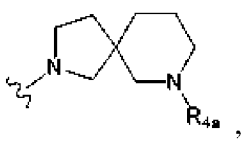
,

b9



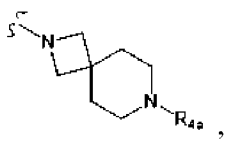
,

b10



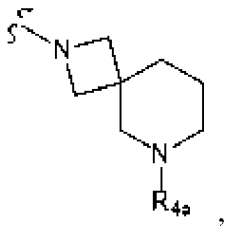
,

b11

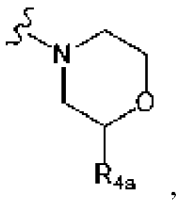


,

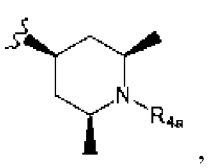
b12



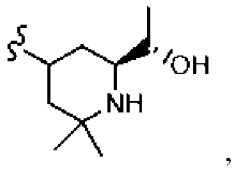
,



,

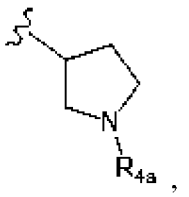


,

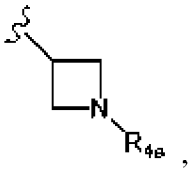


,

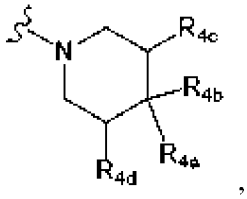
b13 b14 b15 b16



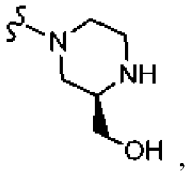
,



,

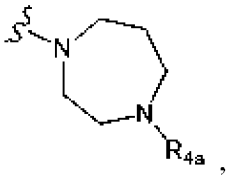


,

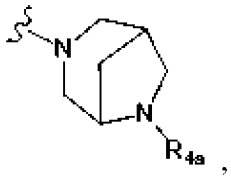


,

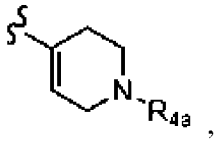
b17 b18 b19 b20



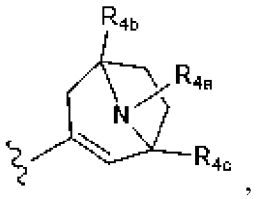
,



,

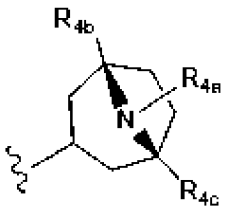


,

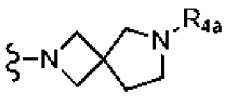


,

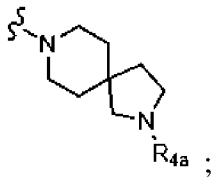
b21 b22 b23 b24



,



,



;

b25 b26, и b27

R_{1a}, R_{1b} и R_{1c}, где это позволяют доступные валентности, каждый представляет собой один или более заместителей, каждый из которых выбирают из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, гало-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкила (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкила, амино-карбонила, C_{1-4}алкил-амино-карбонила (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонила, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкила (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкил-карбонила, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонила, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенила, C_{2-4}алкенил-амино-карбонила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4}алкила, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонила, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкила, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4}алкила, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или

фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2a, R_2b и R_2c, где это позволяют доступные валентности, каждый представляет собой один или более заместителей, каждый из которых выбирают из галогена, гидроксила, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкила, гало-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкила (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкила, амино-карбонила, гидроксил-C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонила, C_{2-4}алкенила, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкила,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

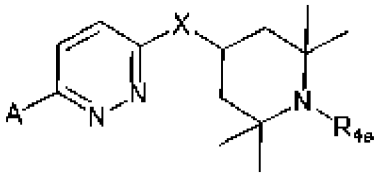
при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси; а

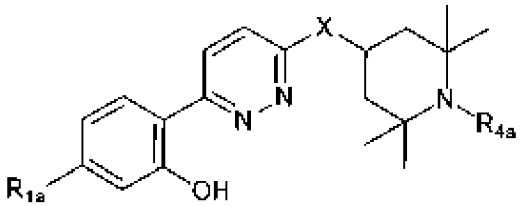
R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, R_{4e}, R_{4f} и R_{4g} независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

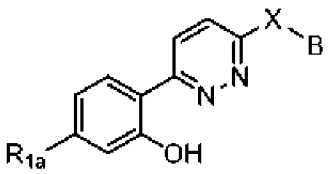
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I) для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение формулы (I) выбирают из соединения формулы (Ia11), формулы (Ia15), формулы (Ia18) или формулы (Ib1):



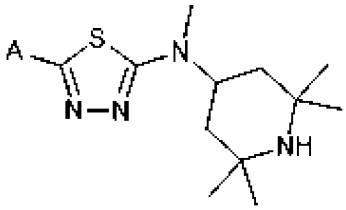
(Ia11),



(Ia15),



(Ia18),



(Ib1)

или их форм, причем (при наличии),

X выбирают из O, NR_5 или связи;

A выбирают из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила или фенокси,

причем фенил и фенокси каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбирают из R_{1a},

причем тиофенил, индазолил, пиридинил, пиримидинил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_{1a},

B выбирают из 1H-пиразолила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енила, 2,6-диазаспиро[3,4]октила или 2,7-диазаспиро[3,5]нонила, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_{4a};

R_1A выбирают из галогена, гидроксила, C_{1-4}алкила, гало-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, необязательно замещенных 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_{3a};

R_{3a} выбирают из нитро или C_{1-4}алкила; и

R_{4a} представляет C_{1-4}алкил;

R_{5a} представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

Другой аспект настоящего описания относится к соединению формулы (I), выбираемому из соединения формулы (Ia11), формулы (Ia15), формулы (Ia18) или формулы (Ib1):

или их форм, причем (при наличии),

R_{1a} выбирают из фтора, хлора, гидроксила, метила, дифторметила, амино, метокси или 1H-пиразолила или 1H-имидазол-1-ила,

причем 1H-пиразолил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_{3a};

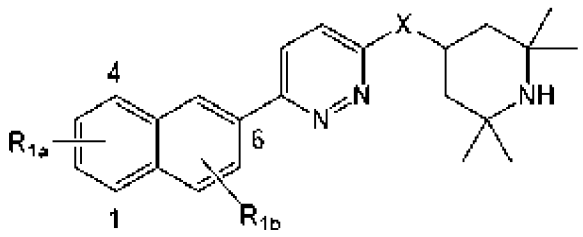
R_{3a} выбирают из нитро или метила или амино; и

R_{4a} представляет метил или этил;

R_{5a} представляет водород или метил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia1) или его форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b}, и X, при наличии, указаны в Таблице ниже с множеством заместителей, разделенных запятой; а «-» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b}, и X отсутствуют:

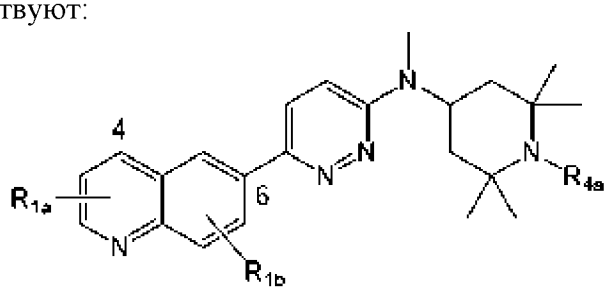


(Ia1)

Cpd	R_1a	R_{1b}	X
1	--	--	NH
8	2-OH	--	$N(CH_3)$
40	1-$CH_2CH=CH_2$, 2-OH	--	$N(CH_3)$
106	1-Br, 2-OH	7-OH	$N(CH_3)$
107	1-Cl, 2-OH	7-OH	$N(CH_3)$

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia2) или его форм, причем заместители

R_{1a}, R_{1b}, и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже с множеством заместителей, разделенных запятой; а «-» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b}, и R_{4a} отсутствуют:

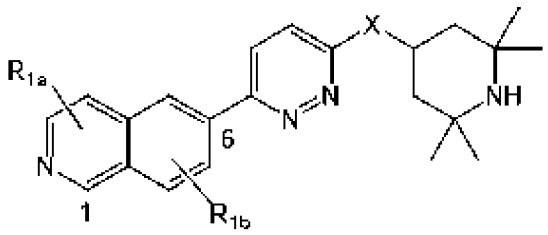


(Ia2)

Cpd	R_1a	R_{1b}	R_{4a}
13	--	--	H
207	--	7-OH	H
208	--	7-OH	CH_3
210	2-CH_3	7-OH	H
222	3-Cl	7-OH	H
223	3-Br	7-OH	H
224	3-CN	7-OH	H
225	3-(1-CH_3-1H-имидазол-4-ил)	7-OH	H
226	3-(1H-имидазол-1-ил)	7-OH	H
227	3-OH	7-OH	H
228	3-CH_2CH_3	7-OH	H
229	3-$CH(CH_3)_2$	7-OH	H
232	2-CH_3, 4-OCH_3,	7-OH	H
233	2-CH_3, 4-(пирролидин-1-ил)	7-OH	H
234	2-CH_3, 4-(морфолин-4-ил)	7-OH	H
235	2-CH_3, 4-$N(CH_3)_2$	7-OH	H
236	2-CH_3, 4-OCH_2CH_3	7-OH	H
237	2-CH_3, 4-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)	7-OH	H
240	3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	H

249	4-OCH_3	7-OH	H
250	2-CH_3, 4-(азетидин-1-ил)	7-OH	H
251	2-CH_3, 4-CN	7-OH	H
252	2-CH_3, 4-циклопропил	7-OH	H
253	2-CH_3, 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	H
254	2-CH_3, 4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	H
255	2-CH_3, 4-(оксетан-3-ил)	7-OH	H
256	4-$N(CH_3)_2$	7-OH	H
262	2-CN	7-OH	H
265	2-$C(O)NH_2$	7-OH	H
293	3-Cl	7-OH	H
294	3-$CH(CH_3)_2$	7-OH	H
296	2-CH_3, 4-Cl	7-OH	H

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia3) или его форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b} и X, при наличии, указаны в Таблице ниже с множеством заместителей, разделенных запятой; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b} и X отсутствуют:

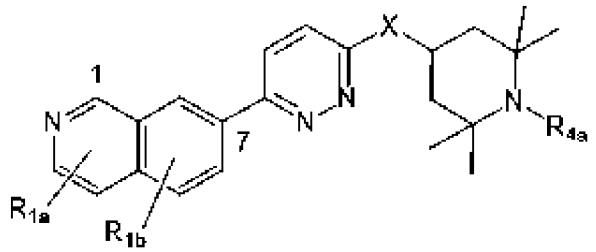


(Ia3)

Cpd	R_1a	R_{1b}	X
11	--	--	O
15	--	--	$N(CH_3)$
218	--	7-OH	$N(CH_3)$

261	1-CN	7-OH	$N(CH_3)$
272	$1\text{-}CH_3$	7-OH	$N(CH_3)$
275	1-CN, $3\text{-}CH_3$	7-OH	$N(CH_3)$
292	$3\text{-}(OCH_2\text{-фенил})$	--	$N(CH_3)$

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia4) или их форм, причем заместители X, R_{1a}, R_{1b} и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a}, R_{1b} и R_{4a} отсутствуют:

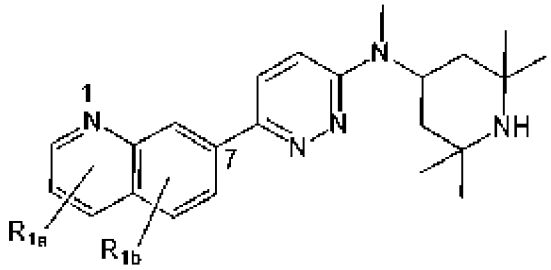


(Ia4)

Cpd	R_1a	R_{1b}	X	R_{4a}
10	--	--	O	H
14	--	--	$N(CH_3)$	H
159	$1\text{-}(OCH_2\text{-фенил})$	--	$N(CH_3)$	H
211	--	6-OH	$N(CH_3)$	CH_3
212	--	6-OH	$N(CH_3)$	H
213	--	6-OH	O	H
215	1-циклопропил	6-OH	$N(CH_3)$	H
216	1-OH	6-OH	$N(CH_3)$	H
217	1-CN	6-OH	$N(CH_3)$	H
264	$1\text{-}C(O)NH_2$	6-OH	$N(CH_3)$	H
273	$1\text{-}CH_3$	6-OH	$N(CH_3)$	H
274	$1,3\text{-}(CH_3)_2$	6-OH	$N(CH_3)$	H
276	$1\text{-}NH_2$	6-OH	$N(CH_3)$	H
283	$1\text{-}OCH_2CH_3$	6-OH	$N(CH_3)$	H
284	1-OH	6-OH	O	H
285	3-фенил	6-OH	$N(CH_3)$	H
286	$3\text{-}CH_3$	6-OH	$N(CH_3)$	H
287	3-циклопропил	6-OH	$N(CH_3)$	H

288	3-$CH(CH_3)_2$	6-OH	$N(CH_3)$	H
289	3-$(CH_2)_2CH_3$	6-OH	$N(CH_3)$	H
290	3-$CH(CH_3)_2$	6-OH	O	H

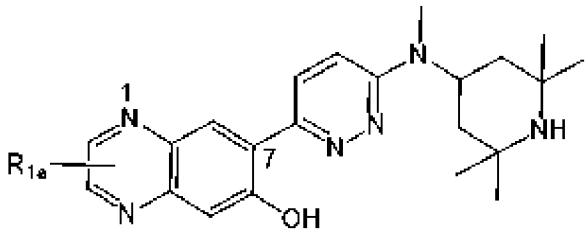
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia5) или их форм, причем заместители R_{1a} и R_{1b}, при наличии, указаны в Таблице ниже с множеством заместителей, разделенных запятой; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} и R_{1b} отсутствуют:



(Ia5)

Cpd	R_1a	R_{1b}
12	--	--
220	--	6-OH
221	2-CH_3	6-OH
238	4-OCH_3	6-OH
241	3-Cl	6-OH
242	3-Br	6-OH
243	3-CH_3	6-OH
244	3-CH_3	5-Br, 6-OH
263	2-CN	6-OH
266	2-$C(O)NH_2$	6-OH
267	2-CO_2CH_3	6-OH
297	4-Cl	6-OH
300	--	6-OH

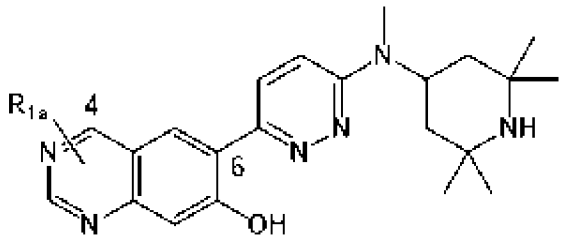
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia6) или его форм, причем заместители R_{1a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} отсутствуют:



(Ia6)

Cpd	R_{1a}
239	--
246	2,3-$(CH_3)_2$
247	2-CH_3
248	3-CH_3

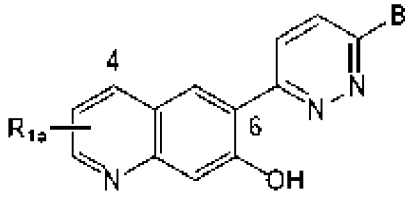
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia7) или его форм, причем заместители R_{1a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} отсутствуют:



(Ia7)

Cpd	R_{1a}
258	--
260	2-CH_3

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia8) или его форм, причем заместители R_{1a} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} и B отсутствуют:

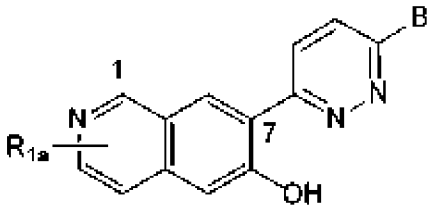


(Ia8)

Cpd	R_{1a}	B
209	--	6-((3aR,6aS)-5-CH_3-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)

Cpd	R_{1a}	B
269	2-CN	пиперазин-1-ил

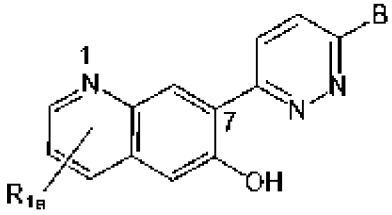
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia9) или его форм, причем заместители R_{1a} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} и B отсутствуют:



(Ia9)

Cpd	R_{1a}	B
214	--	6-((3aR,6aS)-5-CH_3-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)
270	--	пиперазин-1-ил
291	3-CH_3	пиперазин-1-ил

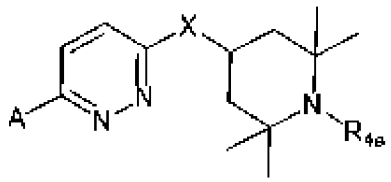
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia10) или их форм, причем заместители R_{1a} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} и B отсутствуют:



(Ia10)

Cpd	R_{1a}	B
268	2-CN	пиперазин-1-ил
271	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia11) или их форм, причем заместители A, X и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей A, X и R_{4a} отсутствуют:



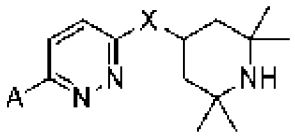
(Ia11)

Cpd	A	X	R_{4a}
2	бензо[b]тиофен-2-ил	$N(CH_3)$	H
4	5-CN-бензо[b]тиофен-2-ил	$N(CH_3)$	H
5	хинолин-3-ил	NH	H
6	бензо[b]тиофен-2-ил	O	H
9	бензо[b]тиофен-2-ил	NH	H
16	имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил	$N(CH_3)$	H
17	6-фенил-пиридин-3-ил	$N(CH_3)$	H
18	6-(1H-пиррол-1-ил)-пиридин-3-ил	$N(CH_3)$	H
19	6-(1H-пиразол-1-ил)-пиридин-3-ил	$N(CH_3)$	H
20	хиноксалин-2-ил	$N(CH_3)$	H
21	хинолин-3-ил	$N(CH_3)$	H
22	фталазин-6-ил	$N(CH_3)$	H
23	бензо[c][1,2,5]оксадиазол-5-ил	NH	H
24	бензо[d]тиазол-5-ил	NH	H
25	2-CH_3-бензо[d]оксазол-6-ил	NH	H
30	2-(4-CN-фенол)	$N(CH_3)$	H
32	2-(4-CF3-фенол)	$N(CH_3)$	H
33	6-(2-F-фенол)	$N(CH_3)$	H
34	2-[3,5-$(OCH_3)_2$-фенол]	$N(CH_3)$	H
35	2-[4,5-$(OCH_3)_2$-фенол]	$N(CH_3)$	H
37	2-(4,5-F_2-фенол)	$N(CH_3)$	H
41	бензо[b]тиофен-2-ил	NH	CH_3
53	2-[4-(1H-пиразол-1-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
115	2-[3-OH-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
116	2-[3-OCH_3-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
117	2-[5-(1H-пиразол-4-ил)-3-OCF_3-фенол]	NH	H
118	2-[5-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)-3-OCF_3-фенол]	$N(CH_3)$	H
119	2-[5-(1H-пиразол-4-ил)-3-OCF_3-фенол]	$N(CH_3)$	H

120	2-[5-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)-3-OCF_3-фенол]	$N(CH_3)$	H
121	2-[3-OCH_3-5-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
122	2-[3-OCH_3-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
123	2-[3-OCH_3-5-(пиридин-3-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
124	2-[3-OCH_3-5-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
125	2-[5-(3-OCH_3-фенил)-3-OCH_3-фенол]	$N(CH_3)$	H
126	2-[3-бензилокси-5-(5-CH_3-оксазол-2-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
127	2-[3-OCH2CH_3-5-(5-CH_3-оксазол-2-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
128	2-[3-(OCH_2-циклопропил)-5-(5-CH_3-оксазол-2-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
129	5-(2-CH_3-1H-бензо[d]имидазол-6-ol)	$N(CH_3)$	H
134	2-[4-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
135	2-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-а]пиридин-3-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
136	2-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-а]пиразин-3-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
137	2-[4-(1H-индол-2-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
138	2-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
139	2-[4-(1H-пиразол-3-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
140	2-[4-(2-OH-пиридин-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
141	2[4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)-фенол]	O	H
142	2-[4-(2-OH-пиридин-4-ил)-фенол]	O	H
144	2-[4-Cl-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
145	2-[4-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
146	2-[5-F-4-(1H-имидазол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
147	2-[5-F-4-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
148	2-[5-F-(1H-пиразол-5-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
149	6-OH-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил	$N(CH_3)$	H
150	6-(1,4-дигидроинден[1,2-c]-1H-пиразол-7-ол)	$N(CH_3)$	H
151	6-OH-1-OH-имино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил	$N(CH_3)$	H
152	6-OH-1-OH-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил	$N(CH_3)$	H
153	6-(2-NH_2-8H-инден[1,2-d]тиазол-5-ол)	$N(CH_3)$	H

154	9-(5,6-дигидроимидазо[5,1-a]изохинолин-8-ол)	$N(CH_3)$	H
155	2-{4-[C(O)$NHCH_2$-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)]-фенол}	$N(CH_3)$	H
156	2-[4-(4-CH_2OH-1H-пиразол-1-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
158	3-(OCH_2-фенил)-изохинолин-6-ил	$N(CH_3)$	H
160	2-[3-F-5-(2-OCH_3-пиридин-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
161	4-[1-(4-пиридин-2(1H)-он)-3-F-5-OH-фенил]	$N(CH_3)$	H
162	4-{1-[4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)]-3-F-5-OH-фенил}	$N(CH_3)$	H
163	4-{1-[5-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)]-3-F-5-OH-фенил}	$N(CH_3)$	H
164	2-[3-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	O	H
165	2-(5-Cl-3-F-фенол)	$N(CH_3)$	H
166	2-[3-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
167	2-[3-F-5-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)-фенол]	$N(CH_3)$	H
219	8-(хинолин-7-ол)	$N(CH_3)$	H
230	6-(7-OH-хинолин-2(1H)-он)	$N(CH_3)$	H
231	6-(7-OH-1-CH_3-хинолин-2(1H)-он)	$N(CH_3)$	H
245	7-(6-OH-1-CH_3-хинолин-4(1H)-он)	$N(CH_3)$	H
257	6-(7-OH-хиназолин-4(1H)-он)	$N(CH_3)$	H
259	6-(7-OH-1-CH_3-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он)	$N(CH_3)$	H
277	7-OH-1,3-$(CH_3)_2$-хиназолин-6-ил-2,4(1H,3H)-дион	$N(CH_3)$	H
278	6-OH-бензо[d]оксазол-5-ил-2(3H)-он	$N(CH_3)$	H
279	2-CH_3-6-OH-2H-индазол-5-ил	$N(CH_3)$	H
280	1-CH_3-6-OH-1H-индазол-5-ил	$N(CH_3)$	H
281	7-(6-OH-2-CH_3-изохинолин-1(2H)-он)	$N(CH_3)$	H
282	7-(6-OH-2-CH_2CH_3-изохинолин-1(2H)-он)	O	H

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia11) или их форм, причем заместители A, X и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более A, X и R_{4a} заместители отсутствуют:

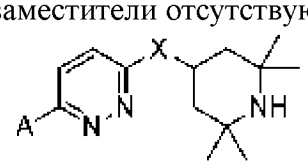


(Ia11)

Cpd	A	X
420	2-OCH_3-4-(4-NO_2-1H-пиразол-1-ил)фенил	$N(CH_3)$

428	2,5-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
430	2,3-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
431	2,5-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
434	2-OCH_3-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
435	4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
437	2-F-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
438	4-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
440	2-F-4-OH-фенил	N(CH_3)
442	2-CH_3-2H-индазол-5-ил	N(CH_3)
443	2-CH_3-2H-индазол-5-ил	O
444	4-Cl-2-OCH_3-фенил	O
445	2-CH_3-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил	N(CH_3)
446	имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил	O
447	2-OCH_3-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил	O
448	5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
449	5-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
450	4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
451	2-OH-4-[3,5-$(CH_3)_2$-1H-пиразол-4-ил]фенил	O
452	2-F-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
453	2-OCH_3-4-OH-фенил	O
454	2-OCH_3-4-(4-NO_2-1H-пиразол-1-ил)фенил	O
455	2,4-$(OH)_2$-фенил	O
456	2-Cl-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
457	5-амино-2-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил	O
458	2,6-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
464	2-(CHF_2)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
465	2-(CHF_2)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)

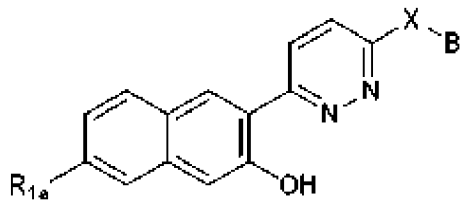
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia11) или их форм, причем заместители A, X и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более A, X и R_{4a} заместители отсутствуют:



(Ia11)

Cpd	A	X
420	2-OCH_3-4-(4-NO_2-1H-пиразол-1-ил)фенил	N(CH_3)
428	2,5-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
430	2,3-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
431	2,5-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
434	2-OCH_3-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
435	4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
437	2-F-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
438	4-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
440	2-F-4-OH-фенил	N(CH_3)
442	2-CH_3-2H-индазол-5-ил	N(CH_3)
443	2-CH_3-2H-индазол-5-ил	O
444	4-Cl-2-OCH_3-фенил	O
445	2-CH_3-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил	N(CH_3)
446	имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил	O
447	2-OCH_3-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил	O
448	5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
449	5-(1-CH_3-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
450	4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил	O
451	2-OH-4-[3,5-$(CH_3)_2$-1H-пиразол-4-ил]фенил	O
452	2-F-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
453	2-OCH_3-4-OH-фенил	O
454	2-OCH_3-4-(4-NO_2-1H-пиразол-1-ил)фенил	O
455	2,4-$(OH)_2$-фенил	O
456	2-Cl-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)
457	5-амино-2-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил	O
458	2,6-F_2-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
464	2-(CHF_2)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	O
465	2-(CHF_2)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил	N(CH_3)

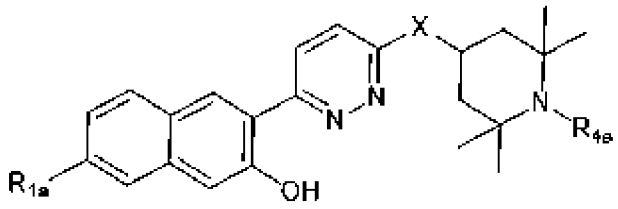
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia12) или их форм, причем заместители X, R_{1a} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a} и B отсутствуют:



(Ia12)

Cpd	R_1a	X	B
66	H	NH	азетидин-3-ил
82	OH	--	пиперазин-1-ил
85	H	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
86	OH	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
87	OH	--	2,2,6,6-тетраметил-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
88	OH	--	1-CH_3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
89	OH	--	пиперидин-4-ил
99	H	CH_2	пиперидин-4-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia13) или его форм, причем заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:

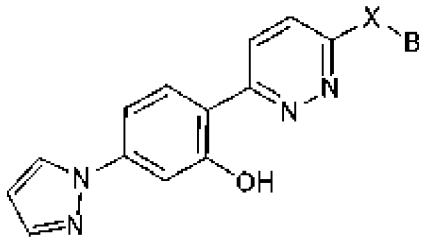


(Ia13)

Cpd	X	R_{1a}	R_{4a}
26	N(CH_3)	H	H
28	NH	H	H
31	O	H	H
90	O	OH	H
91	N(CH_3)	OH	H
92	NH	OH	H
93	N(CH_3)	O$(CH_2)_3$NH $CO_2C(CH_3)_3$	H
94	N(CH_3)	O$(CH_2)_3$ NH_2	H

95	$N(CH_3)$	$O(CH_2)_3NH\ CO_2\ CH_3$	H
96	$N(CH_3)$	$O(CH_2)_3OH$	H
97	$N(CH_3)$	$O(CH_2)_3OCH_3$	H
98	O	$O(CH_2)_3$-морфолин-4-ил	H
103	$N(CH_3)$	CN	H
104	$N(CH_3)$	CH_2-1-пиперидинил	H
105	$N(CH_3)$	CH_2-пирролидин-1-ил	H
108	$N(CH_3)$	OCH_3	H
109	$N(CH_3)$	OCH_3	CH_3
110	$N(CH_3)$	3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил	H
111	$N(CH_3)$	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H
112	$N(CH_3)$	CHF_2	H
113	$N(CH_3)$	$OC(CH_3)_2(CH_2)_2OH$	H
114	$N(CH_3)$	$O(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$	H

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia14) или их форм, причем заместители X и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более X и B заместители отсутствуют:

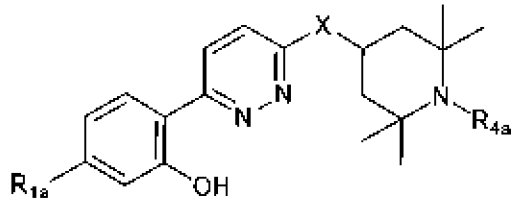


(Ia14)

Cpd	X	B
55	O	пиперидин-4-ил
56	O	(2S,4R,6R)-2,6-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил
57	O	2,6-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил
58	O	пирролидин-3-ил
59	O	2-CH_3-пиперидин-4-ил
60	OCH_2	1H-пирролидин-3-ил
61	O	3-F-пиперидин-4-ил
65	--	пиперазин-1-ил
67	NH	азетидин-3-ил

68	--	3,5-$(CH_3)_2$-пиперазин-1-ил
69	--	7-CH_3-2,7-диазаспиро[4,4]нон-2-ил
70	--	[1,4]диазепан-1-ил
71	--	4-CH_2CH_2OH-пиперазин-1-ил
72	--	2,7-диазаспиро[3,5]нон-7-ил
73	--	2,7-диазаспиро[3,5]нон-7-ил
74	--	3-CH_2OH-пиперазин-1-ил
75	--	1,7-диазаспиро[4,4]нон-7-ил
76	--	4-NH_2-4-CH_3-пиперидин-1-ил
77	--	3-$N(CH_3)_2$-пиперидин-1-ил
79	--	3,3-$(CH_3)_2$-пиперазин-1-ил
80	--	7-CH_2CH_2OH-2,7-диазаспиро[4,4]-нонан-2-ил
83	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
84	--	пиперидин-4-ил
102	O	(6S)-6-[(S)-CH(OH)CH_3]-2,2-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил
133	O	2,2-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia15) или его форм, причем заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:



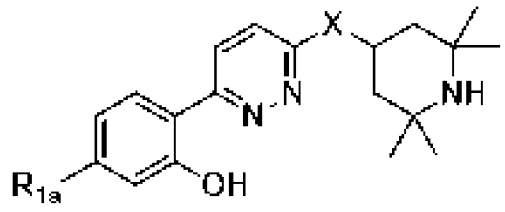
(Ia15)

Cpd	X	R_{1a}	R_{4a}
3	NH	H	H
7	$N(CH_3)$	H	H
27	$N(CH_3)$	Cl	CH_3
29	NH	Cl	CH_3
36	$N(CH_3)$	OCH_3	H
38	$N(CH_3)$	F	H
39	$N(CH_3)$	CN	H
42	$N(CH_3)$	$C(O)NHCH_2CH=CH_2$	H

43	$N(CH_3)$	1H-пиразол-1-ил	H
44	$N(CH_3)$	5-CH_3-оксазол-2-ил	H
45	$N(CH_3)$	4-CH_2OH-1H-пиразол-1-ил	H
46	$N(CH_3)$	1H-имидазол-1-ил	H
47	$N(CH_3)$	4-NH_2-1H-пиразол-1-ил	H
48	$N(CH_3)$	1H-пиразол-4-ил	H
49	$N(CH_3)$	3-NH_2-1H-пиразол-1-ил	H
50	$N(CH_3)$	1-(CH_2CH_2-морфолин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил	H
51	$N(CH_3)$	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	H
52	$N(CH_3)$	5-NH_2-1H-пиразол-1-ил	H
54	$N(CH_2CH_2OH)$	1H-пиразол-1-ил	H
62	O	1H-пиразол-1-ил	CH_3
63	O	1H-пиразол-1-ил	H
64	O	1H-пиразол-4-ил	H
78	NH	1H-пиразол-1-ил	CH_3
100	CH_2	1H-пиразол-1-ил	H
130	$N(CH_3)$	Cl	H
131	NH	1H-пиразол-1-ил	H
132	NH	CN	H
143	$N(CH_3)$	1H-индазол-7-ил	H
157	CH_2	1H-пиразол-4-ил	H
168	$N(CH_3)$	5-OCH_3-пиридин-3-ил	H
169	$N(CH_3)$	5-пиридин-2-ол	H
170	$N(CH_3)$	4-пиридин-2-ол	H
171	$N(CH_3)$	6-OCH_3-пиридин-3-ил	H
172	$N(CH_3)$	5-(3-CF3-пиридин-2-ол)	H
173	$N(CH_3)$	5-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	H
174	$N(CH_3)$	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	H
175	$N(CH_3)$	2-OCH_3-пиридин-4-ил	H
176	O	4-пиридин-2-ол	H
177	$N(CH_3)$	6-$N(CH_3)_2$-пиридин-3-ил	H
178	O	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	H
179	$N(CH_3)$	пиримидин-5-ил	H
180	$N(CH_3)$	5-пиридин-3-ол	H

181	$N(CH_3)$	4-(1-циклопропил-пиридин-2(1H)-он)	H
182	$N(CH_3)$	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил	H
183	$N(CH_3)$	циклопент-1-ен-1-ил	H
184	$N(CH_3)$	3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил	H
185	$N(CH_3)$	имидазо[1,5-a]пиридин-7-ил	H
186	$N(CH_3)$	имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил	H
187	$N(CH_3)$	2-CH_3-пиридин-4-ил	H
188	$N(CH_3)$	1H-имидазол-2-ил	H
189	$N(CH_3)$	1H-имидазол-4-ил	H
190	$N(CH_3)$	имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил	H
191	$N(CH_3)$	5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил	H
192	$N(CH_3)$	4-CH_3-1H-имидазол-2-ил	H
193	$N(CH_3)$	1-CH_3-1H-имидазол-4-ил	H
194	$N(CH_3)$	1-CH_3-1H-имидазол-5-ил	H
195	$N(CH_3)$	4-NO_2-1H-имидазол-2-ил	H
196	$N(CH_3)$	2-CH_3-1H-имидазол-4-ил	H
197	$N(CH_3)$	1,2-$(CH_3)_2$-1H-имидазол-4-ил	H
198	$N(CH_3)$	4-$C(O)NH_2$-1H-пиразол-1-ил	H
206	$N(CH_3)$	H	H

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia15) или его форм, причем заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:

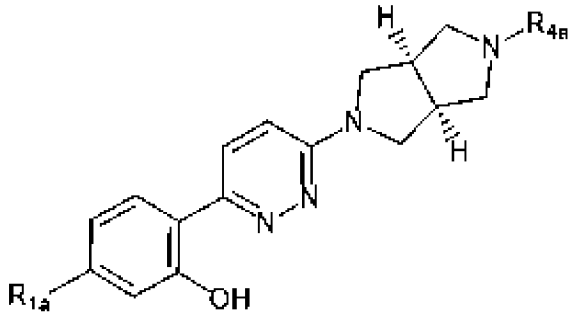


(Ia15)

Cpd	X	R_{1a}
413	NH	1H-пиразол-4-ил
414	O	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил
416	$N(CH_3)$	5-CH_3-1H-пиразол-4-ил
417	O	1H-имидазол-1-ил

418	O	5-CH_3-1H-пиразол-4-ил
419	N(CH_3)	4-NO_2-1H-пиразол-1-ил
421	O	4-NH_2-1H-пиразол-1-ил
423	O	4-NO_2-1H-пиразол-1-ил
460	N(CH_3)	1H-пиразол-4-ил
461	O	1H-пиразол-4-ил

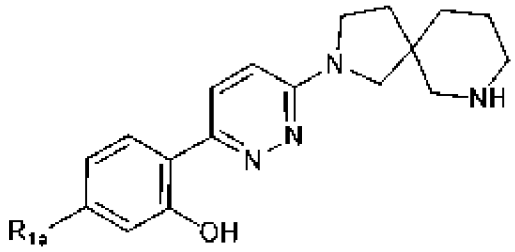
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia16) или его форм, причем заместители R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:



(Ia16)

Cpd	R_{1a}	R_{4a}
81	1H-пиразол-1-ил	--
199	1H-пиразол-4-ил	$(CH_2)_2OH$
200	1H-пиразол-4-ил	--
201	1H-пиразол-4-ил	CH_3
202	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	CH_3
203	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	CH_3

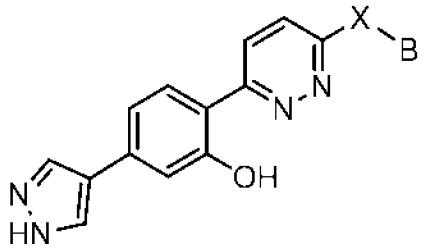
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia17) или его форм, причем заместитель R_{1a}, при наличии, указан в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} отсутствуют:



(Ia17)

Cpd	R_{1a}
204	1H-пиразол-4-ил
205	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)

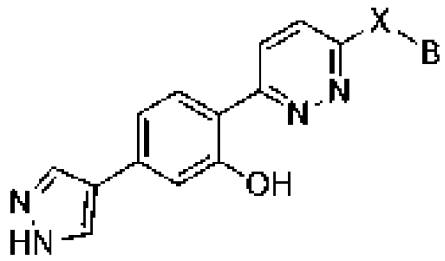
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia18) или их форм, причем заместители X и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X и B отсутствуют:



(Ia18)

Cpd	X	B
411	N(CH_3)	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
412	NH	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
415	O	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
422	--	1-CH_3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
424	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
425	--	1-CH_3 CH_2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
426	N(CH_3)	пиперидин-4-ил
427	NH	пиперидин-4-ил
429	--	8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил
432	O	пиперидин-4-ил
433	NH	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
436	O	2,6-(CH_3)$_2$-пиперидин-4-ил
439	--	2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил
441	O	2,6-(CH_3)$_2$-пиперидин-4-ил
459	--	2,6-диазаспиро[3,4]окт-2-ил

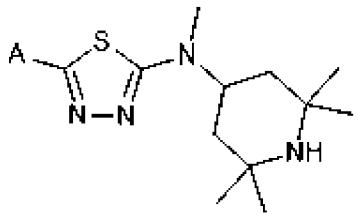
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ia) или их формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ia18) или их форм, причем заместители X, R_{1a} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей X, R_{1a} и B отсутствуют:



(Ia18)

Cpd	X	B
411	$N(CH_3)$	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
412	NH	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
415	O	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
422	--	1-CH_3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
424	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
425	--	1-CH_3CH_2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
426	$N(CH_3)$	пиперидин-4-ил
427	NH	пиперидин-4-ил
429	--	8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил
432	O	пиперидин-4-ил
433	NH	(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил
436	O	2,6-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил
439	--	2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил
441	O	2,6-$(CH_3)_2$-пиперидин-4-ил
459	--	2,6-диазаспиро[3,4]окт-2-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib1) или их форм, причем заместитель A указан в Таблице ниже:



(Ib1)

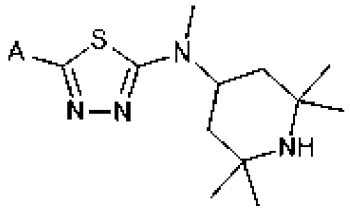
Cpd	A
302	6-(нафтален-2-ол)
320	6-(нафтален-2,7-диол)
331	7-OCH_3-хинолин-6-ил

332	7-OH-хинолин-6-ил
337	2-CN-7-OCH_3-хинолин-6-ил
355	3-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-пиридин-2-ил
364	2-(6-OCH_3-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он)
392	6-OH-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил
401	3-(4-OCH_3-1-CH_3-хинолин-2(1H)-он)
402	3-(4-OH-1-CH_3-хинолин-2(1H)-он)
403	3-(хинолин-2(1H)-он)
404	3-(1-OCH_3-хинолин-2(1H)-он)
408	5-CN-бензо[b]тиофен-2-ил
409	3-Cl-бензо[b]тиофен-2-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib1) или их форм, причем заместитель A указан в Таблице ниже:

Cpd	A
462	3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси
463	4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси

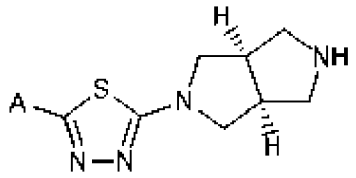
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib1) или их форм, причем заместитель A указан в Таблице ниже:



(Ib1)

Cpd	A
462	3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси
463	4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси

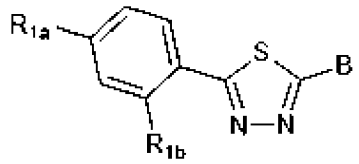
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib2) или их форм, причем заместитель A указан в Таблице ниже:



(Ib2)

Cpd	A
321	6-нафтален-2,7-диол

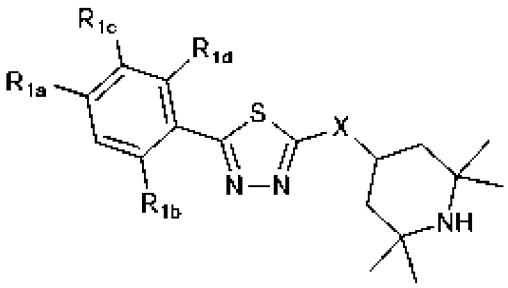
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib3) или их форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b} и B, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b} и B отсутствуют:



(Ib3)

Cpd	R_1a	R_{1b}	B
329	1H-пиразол-1-ил	OCH_3	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
330	1H-пиразол-1-ил	OH	пиперазин-1-ил
381	1H-пиразол-1-ил	Cl	5-((3aR,6aR)-1-CH_3-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)
382	1H-пиразол-1-ил	Cl	2-$NHCH(CH_3)_2$-морфолин-4-ил
383	1H-пиразол-1-ил	Cl	2-OCH_3-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-ил
385	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OCH_3	5-((3aR,6aS)-5-CH_3-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)
394	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OH	5-((3aR,6aS)-5-CH_3-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)
406	1H-пиразол-1-ил	Cl	2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил
407	1H-пиразол-1-ил	Cl	(3R)-(3-(R)-CH_2OH)-пиперазин-1-ил

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib4) или его форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} (каждый из которых представляет объем R_1) и X, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и X отсутствуют:



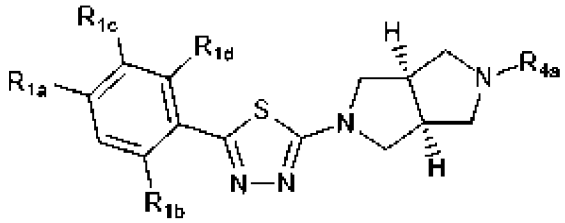
(Ib4)

Cpd	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	X
301	1H-пиразол-1-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
305	1H-пиразол-1-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
306	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
307	1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
308	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
309	5-пиридин-2-ол	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
310	5-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
311	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	CH_3	H	H	$N(CH_3)$
312	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OCF_3	H	H	$N(CH_3)$
313	3,5-$(CH_3)_2$-1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
314	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	CF3	H	H	$N(CH_3)$
315	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OH	H	H	$N(CH_3)$
316	1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	$N(CH_3)$
317	5-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OH	H	H	$N(CH_3)$
318	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OH	H	H	$N(CH_3)$
319	5-пиридин-2-ол	OH	H	H	$N(CH_3)$
324	H	OH	1H-пиразол-1-ил	H	$N(CH_3)$
325	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	H	H	Cl	$N(CH_3)$
326	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OH	H	Cl	$N(CH_3)$
327	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	H	H	Cl	$N(CH_3)$
328	5-CH_3-оксазол-2-ил	OH	H	OCH_3	$N(CH_3)$
333	CN	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
334	CN	F	H	H	$N(CH_3)$
335	CO_2CH_3	F	H	H	$N(CH_3)$
336	3-$NHCH_3$-1H-пиразол-1-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
338	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$

339	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	Cl	H	H	N(CH_3)
340	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
341	4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-a] пиридин-3-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
343	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	O
344	6-OCH_3-пиридин-3-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
345	6-NH_2-пиридин-3-ил	F	H	H	N(CH_3)
346	3-CH_3-1H-пиразол-5-ил	F	H	H	N(CH_3)
347	1H-пиразол-5-ил	F	H	H	N(CH_3)
348	1H-пиразол-4-ил	H	F	F	N(CH_3)
349	1H-пиразол-5-ил	H	F	F	N(CH_3)
350	1H-пиразол-4-ил	F	F	H	N(CH_3)
351	1H-пиразол-5-ил	F	F	H	N(CH_3)
352	1H-пиразол-4-ил	F	H	F	N(CH_3)
354	1H-пиразол-4-ил	Cl	F	H	N(CH_3)
356	2-NH_2-пиримидин-4-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
357	H	Cl	2-NH_2-пиримидин-4-ил	H	N(CH_3)
358	2,4-$(CH_3)_2$-тиазол-5-ил	F	F	H	N(CH_3)
359	2,4-$(CH_3)_2$-тиазол-5-ил	H	F	F	N(CH_3)
360	4-(1-CH_3-пиридин-2(1H)-он)	OH	H	OCF_3	N(CH_3)
361	1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	F	N(CH_3)
363	1H-пиразол-4-ил	OCH_3	F	F	N(CH_3)
365	1H-пиразол-1-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
366	1H-1,2,3-триазол-1-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
367	2H-1,2,3-триазол-2-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
368	1H-1,2,4-триазол-1-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
369	3-NH_2-1H-пиразол-1-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
371	1H-имидазол-1-ил	Cl	H	H	N(CH_3)
372	1H-имидазол-1-ил	F	H	H	N(CH_3)
373	1H-пиразол-5-ил	OCH_3	H	H	N(CH_3)
374	2,4-$(CH_3)_2$-тиазол-5-ил	OCH_3	H	H	N(CH_3)
375	пиридин-3-ил	OCH_3	H	H	N(CH_3)
376	1H-пиразол-4-ил	F	H	H	N(CH_3)

377	2-OCH_3-пиридин-4-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
378	6-OCH_3-пиридин-3-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$
387	1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	$N(CH_3)$
388	5-(пиридин-2(1H)-он)	Cl	H	H	$N(CH_3)$
389	3-$NHCH_3$-1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	$N(CH_3)$
390	1H-пиразол-4-ил	OH	H	F	$N(CH_3)$
391	1H-пиразол-4-ил	OH	F	F	$N(CH_3)$
393	1H-пиразол-4-ил	OH	H	H	$N(CH_3)$
397	1H-пиразол-4-ил	OH	H	Cl	$N(CH_3)$
398	1H-пиразол-1-ил	OCH_3	H	H	CH_2
410	1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	H	$N(CH_3)$

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib5) или его форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} (каждый из которых представляет объем R_1) и R_{4a}, при наличии, указаны в Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{4a} отсутствуют:

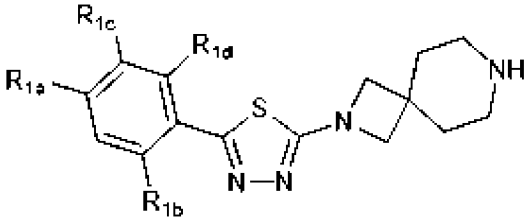


(Ib5)

Cpd	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_{4a}
353	1H-пиразол-4-ил	F	F	H	--
362	1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	F	CH_3
370	1H-имидазол-1-ил	Cl	H	H	CH_3
379	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	CH_3
380	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	CH_3
384	1H-пиразол-4-ил	F	H	H	CH_3
396	1H-пиразол-4-ил	F	H	OH	--
405	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	--

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib6) или его форм, причем заместители R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} и R_{1d} (каждый из которых представляет объем R_1), при наличии, указаны в

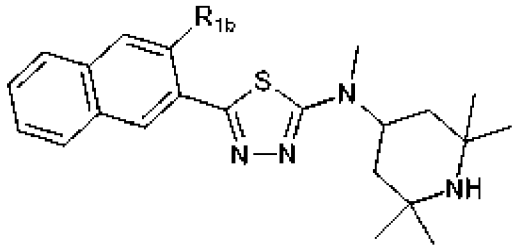
Таблице ниже; а «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} и R_{1d} отсутствуют:



(Ib6)

Cpd	R_1a	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}
386	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OCH_3	H	H
395	1-CH_3-1H-пиразол-4-ил	OH	H	H
399	1H-пиразол-4-ил	H	F	F
400	1H-пиразол-4-ил	OH	H	F

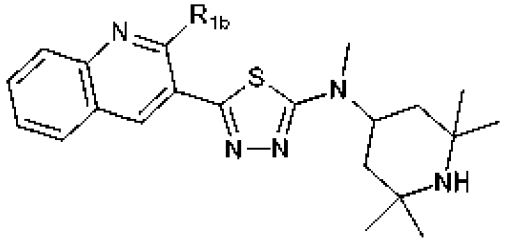
В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib7) или их форм, причем заместитель R_{1b}, при наличии, указан в Таблице ниже:



(Ib7)

Cpd	R_{1b}
304	OCH_3
322	OH

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (Ib) или его формы для использования в способах, описанных в данном документе, причем соединение выбирают из соединения формулы (Ib8) или его форм, причем заместитель R_{1b}, при наличии, указан в Таблице ниже:



(Ib8)

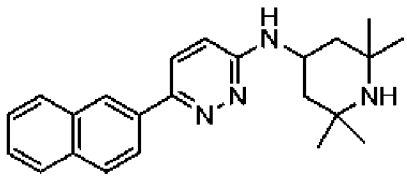
Cpd	R_{1b}

Cpd	R_{1b}
303	OCH_3
323	OH

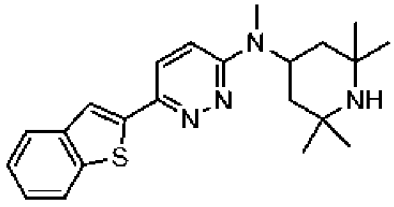
Получение соединений

Соединения, представленные в данном документе, могут быть получены специалистом в данной области, например, с помощью методов синтеза, изложенных в международной заявке № PCT/US2013/054687, поданной 13 августа 2013 года и опубликованной в виде международной публикации № WO2014/028459 20 февраля 2014 года; Международной заявке № PCT/US2014/012774, поданной 23 января 2014 года и опубликованной в виде международной публикации № WO2014/116845 A1 31 июля 2014 года; Международной заявке № PCT/US2014/048984, поданной 30 июля 2014 года и опубликованной в виде международной публикации № WO2015/017589 5 февраля 2015 года; и Международной заявке № PCT/US2016/066042, поданной 11 декабря 2016 года и опубликованной в виде международной публикации № WO2017/100726 15 июня 2017 года, каждая из которых полностью включена посредством ссылки, как если бы она была изложена в данном документе полностью.

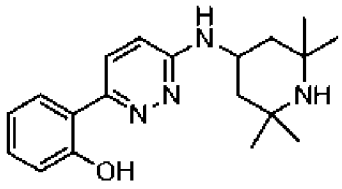
В одном аспекте соединением формулы (I), используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соединение, выбранное из группы, состоящей из:



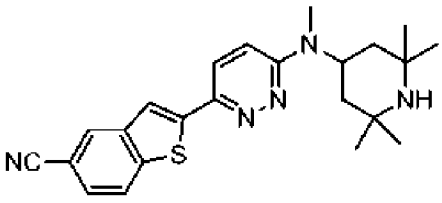
1



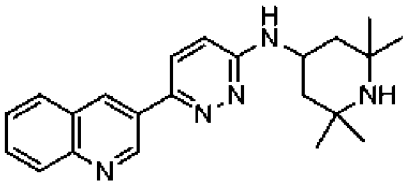
2



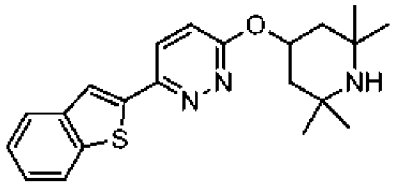
3



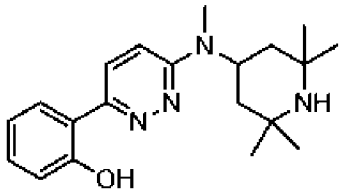
4

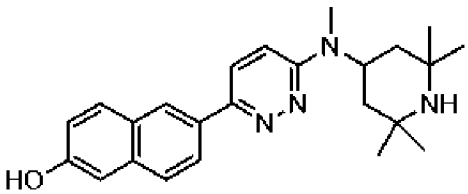


5

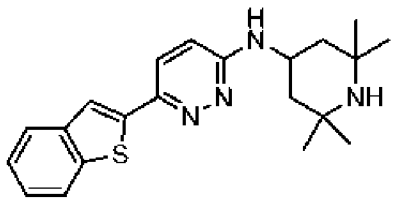


6

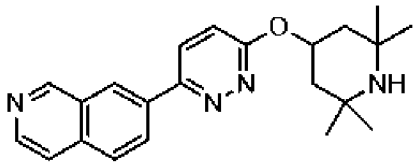




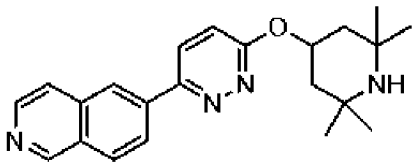
7



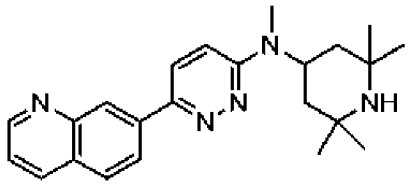
8



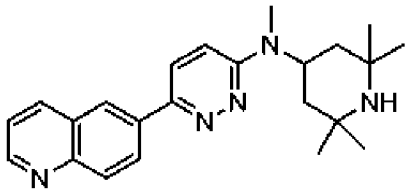
9



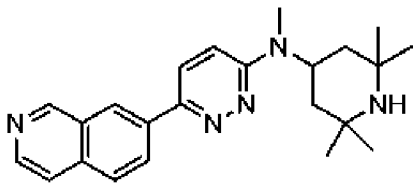
10



11



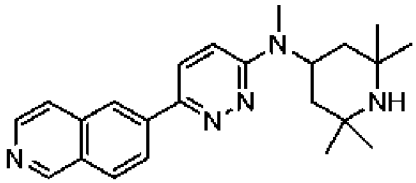
12



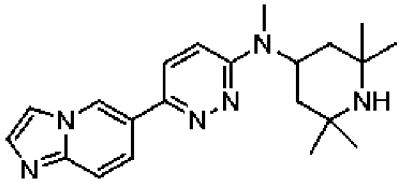
13

14

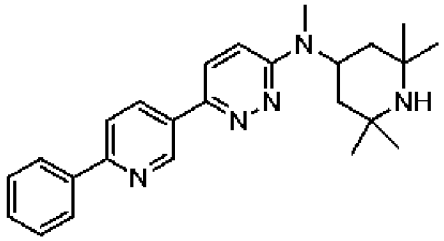
15



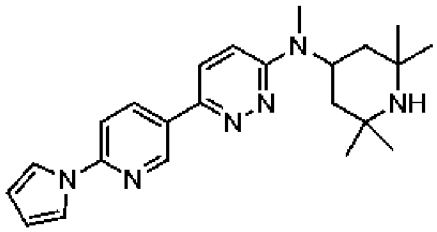
16



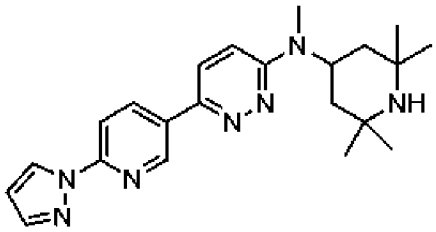
17



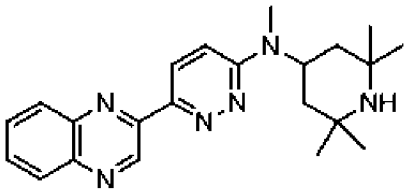
18

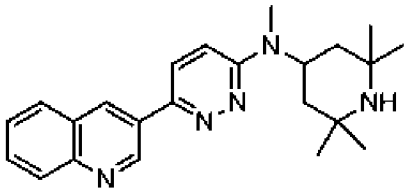


19

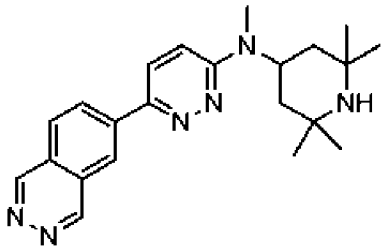


20

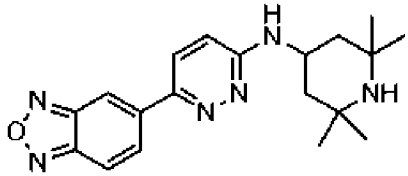




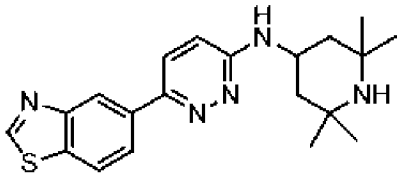
21



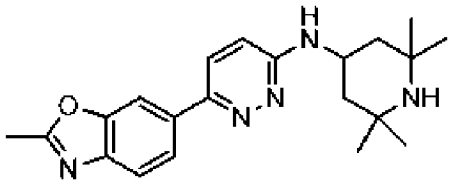
22



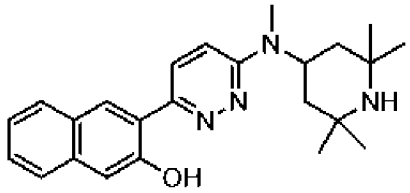
23



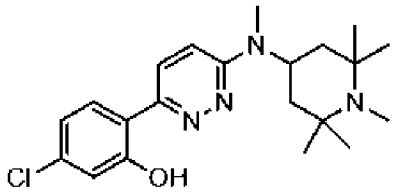
24



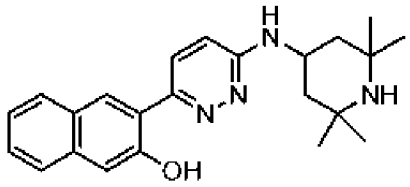
25



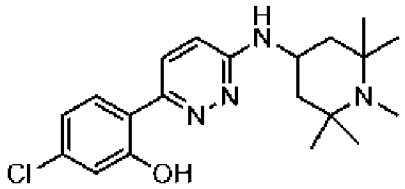
26



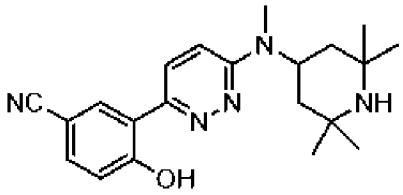
27



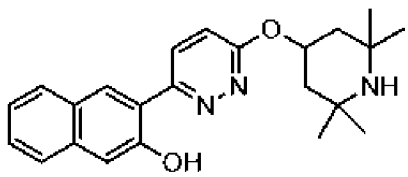
28



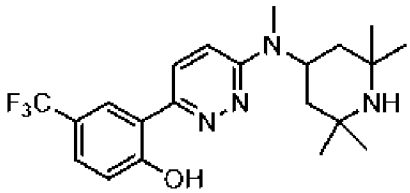
29



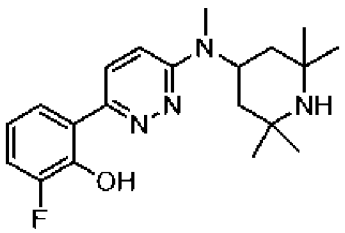
30

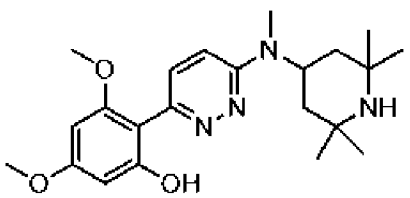


31

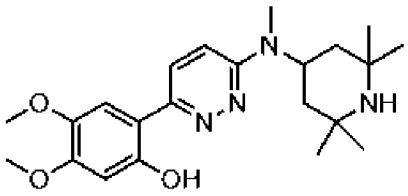


32

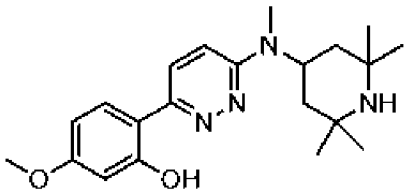




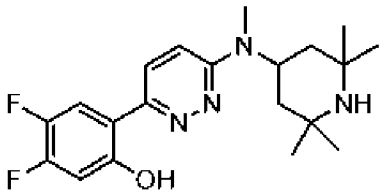
33



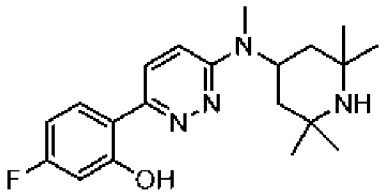
34



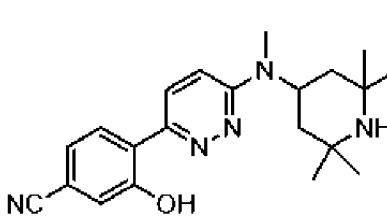
35



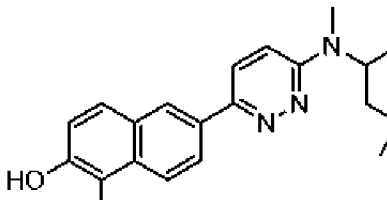
36



37



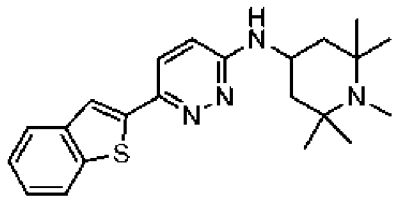
38



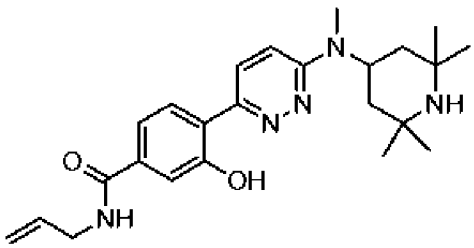
39

40

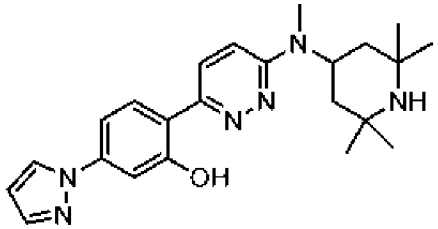
41



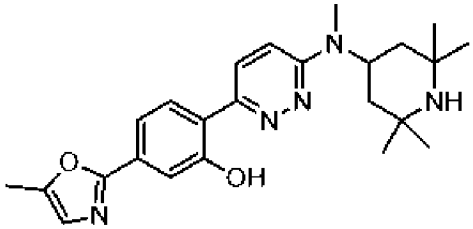
42



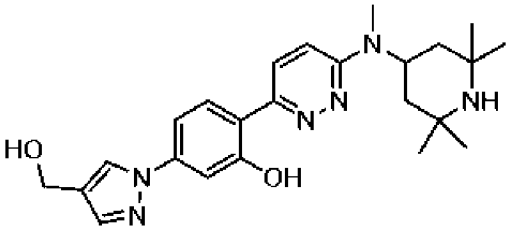
43



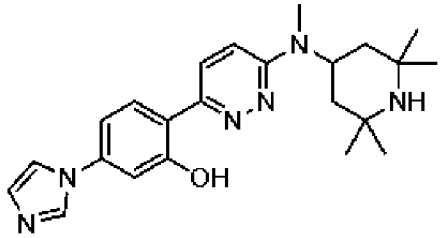
44

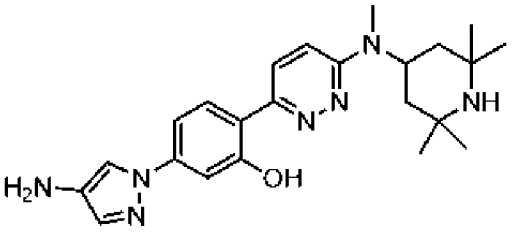


45

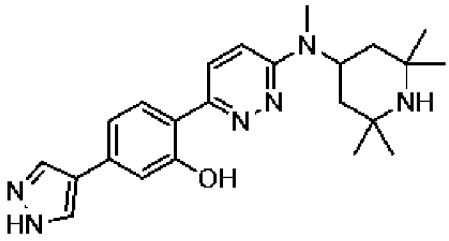


46

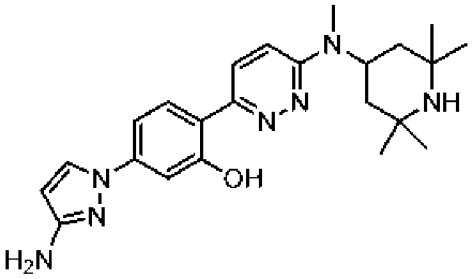




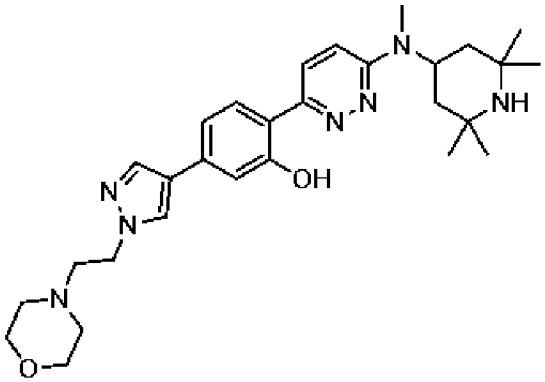
47



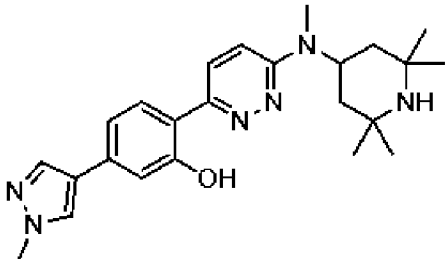
48



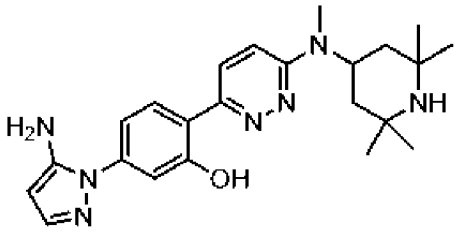
49



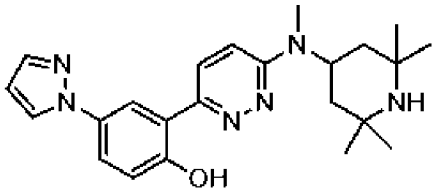
50



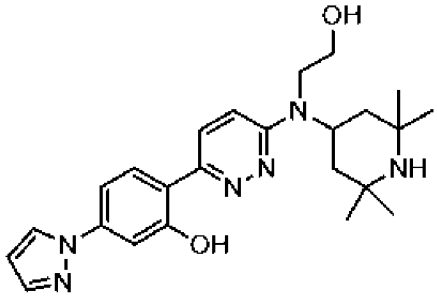
51



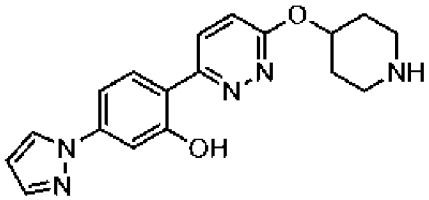
52



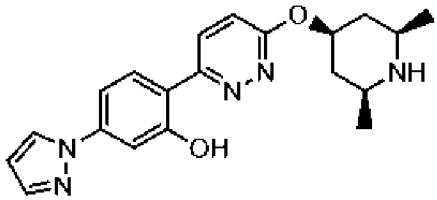
53



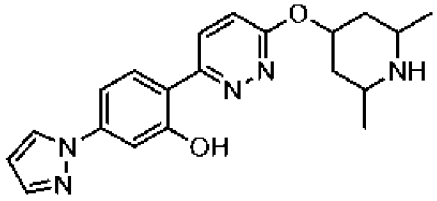
54



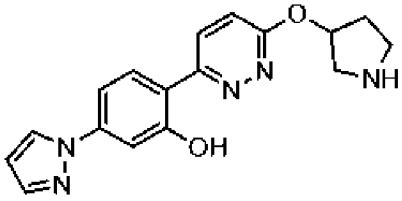
55



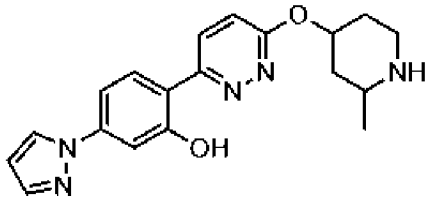
56



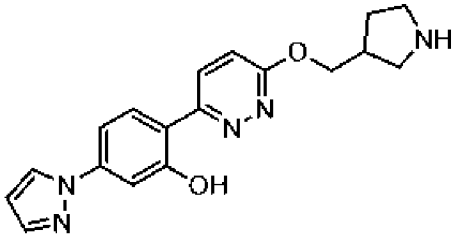
57



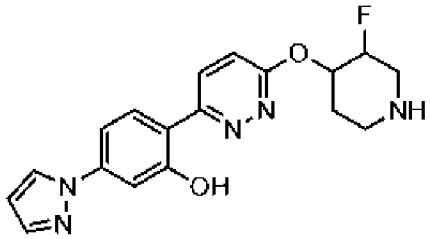
58



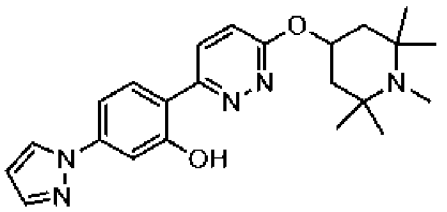
59



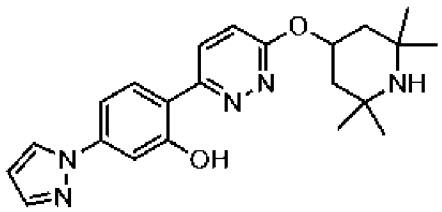
60



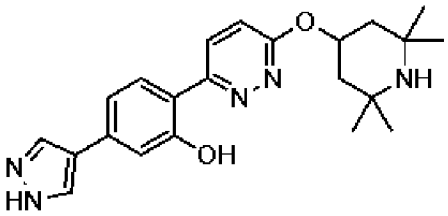
61



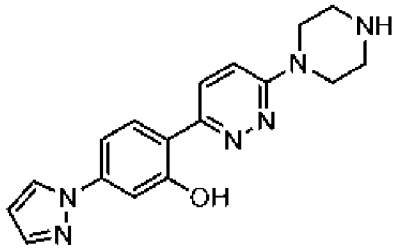
62



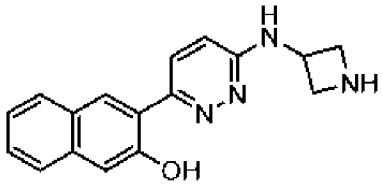
63



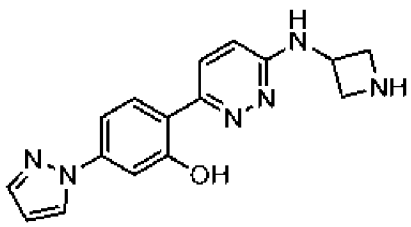
64



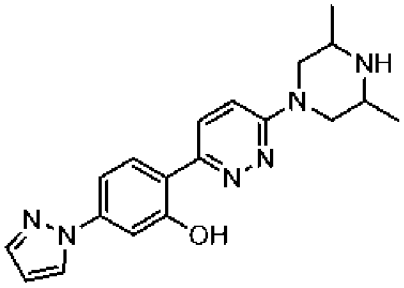
65



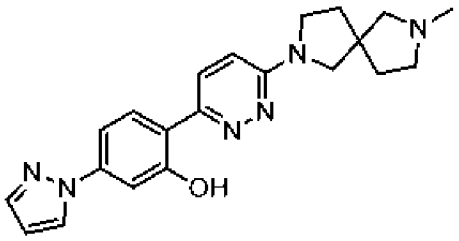
66



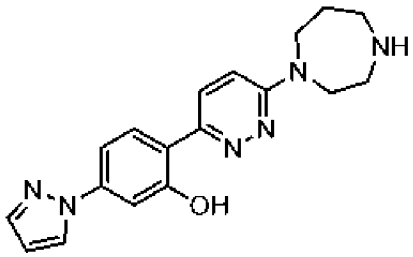
67



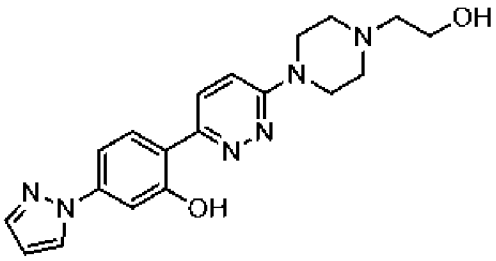
68



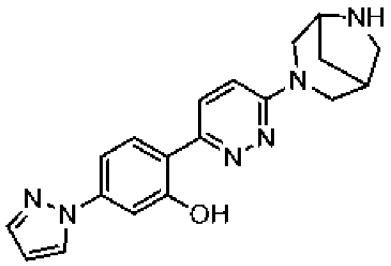
69



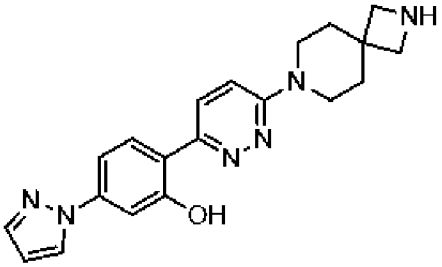
70



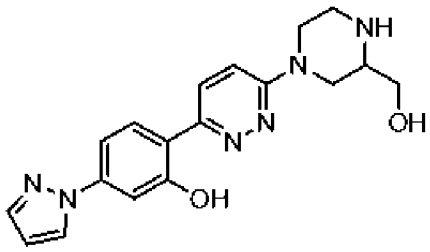
71



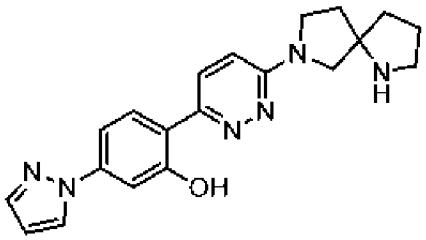
72



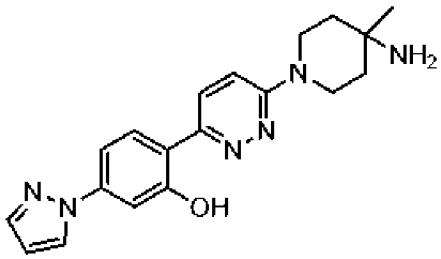
73



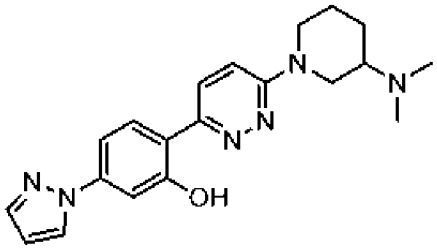
74



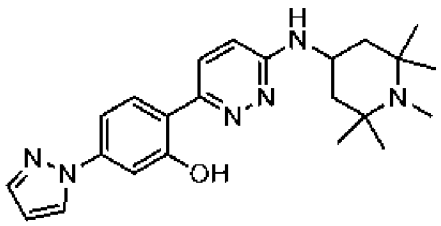
75



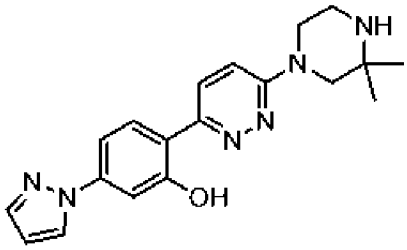
76

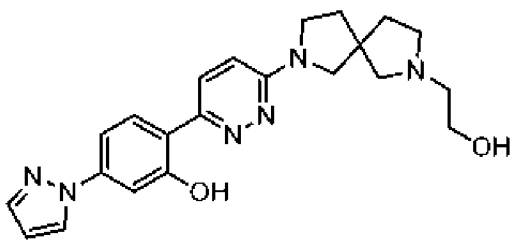


77

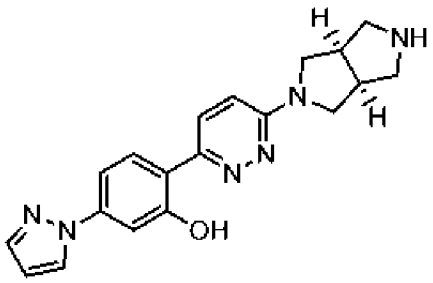


78

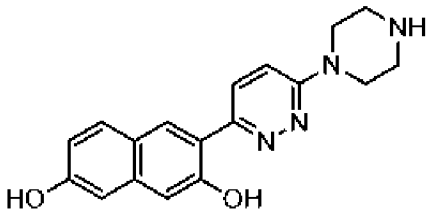




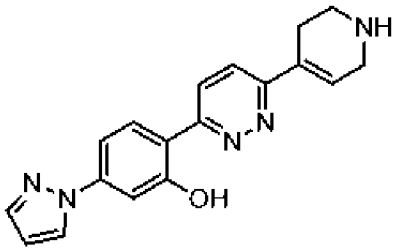
79



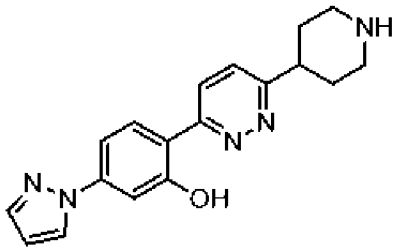
80



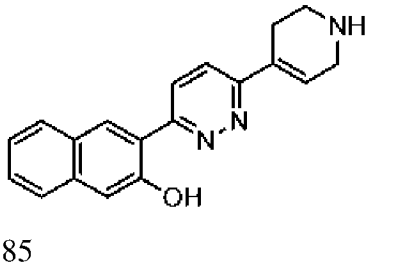
81



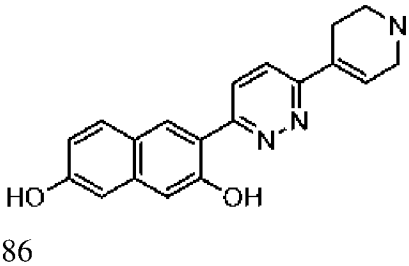
82



83



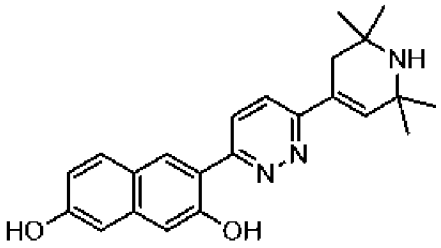
84



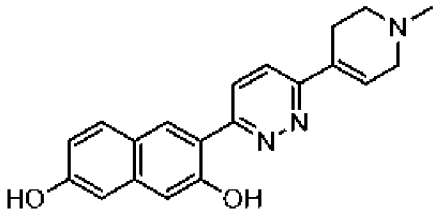
85

86

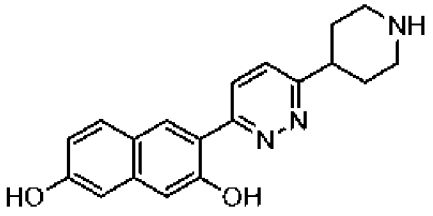
87



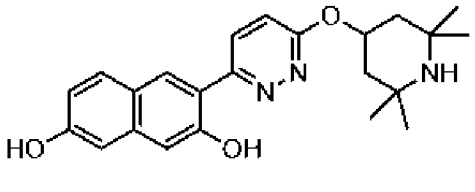
88



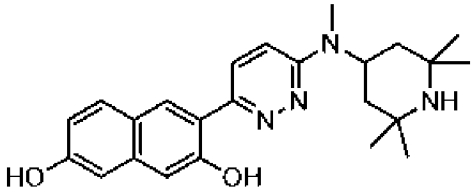
89



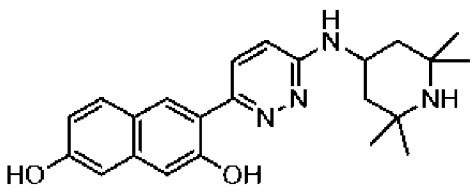
90

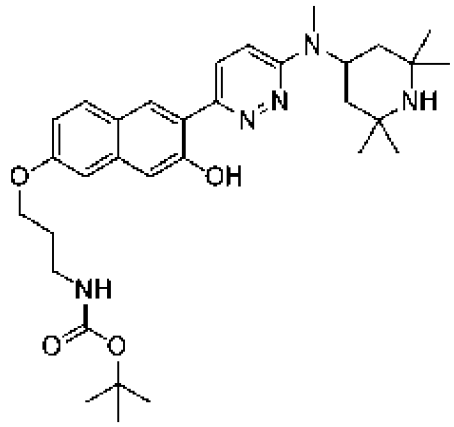


91

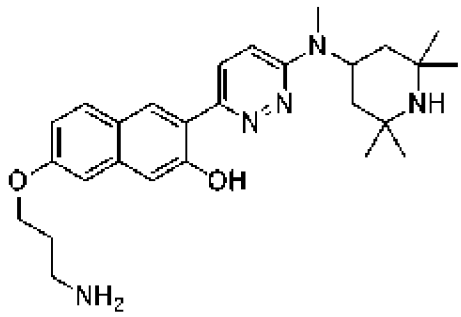


92

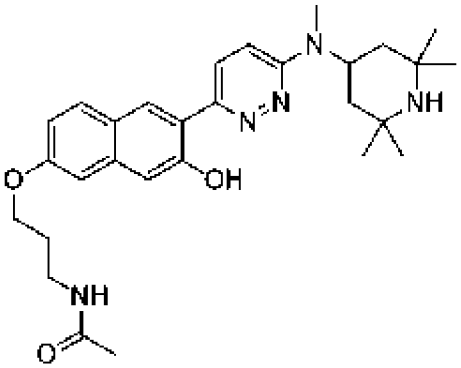




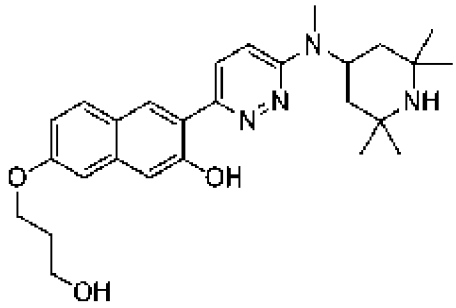
93



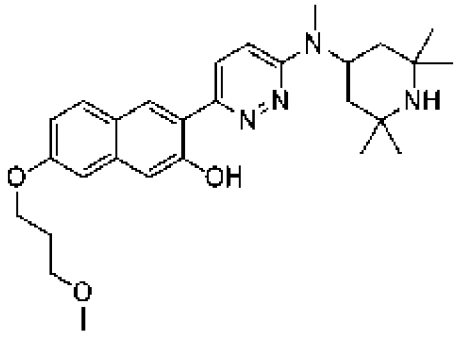
94



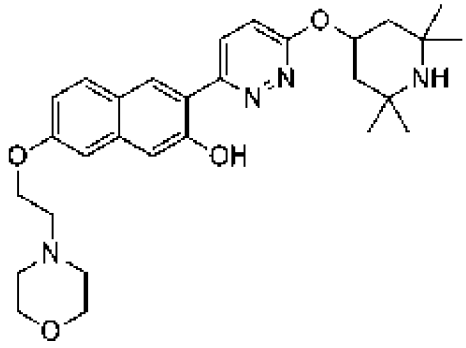
95



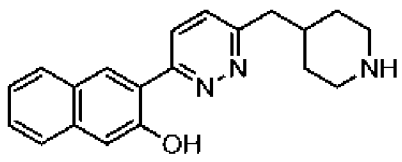
96



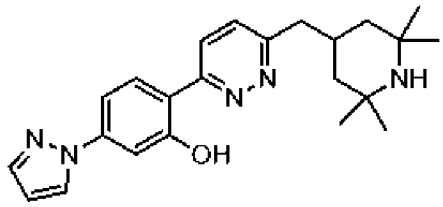
97



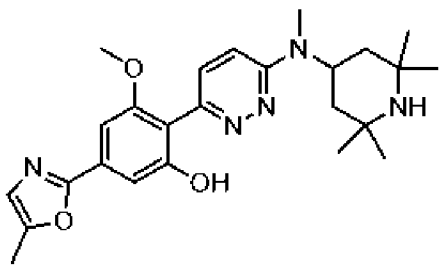
98

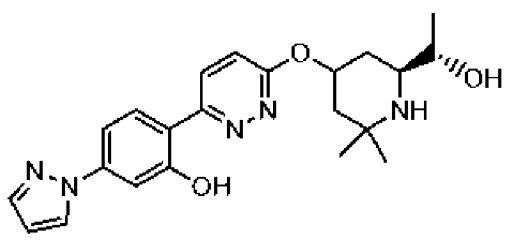


99

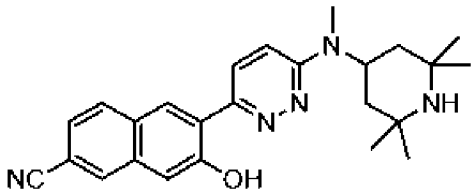


100

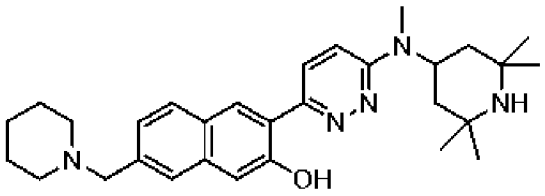




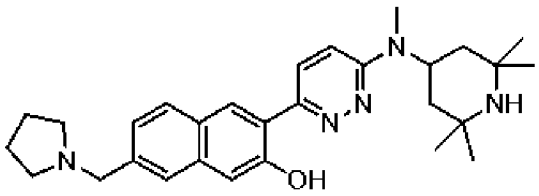
101



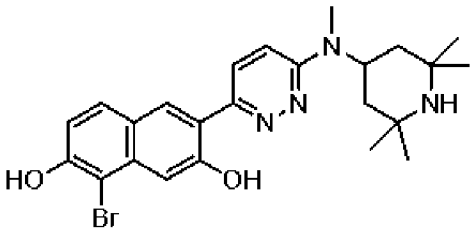
102



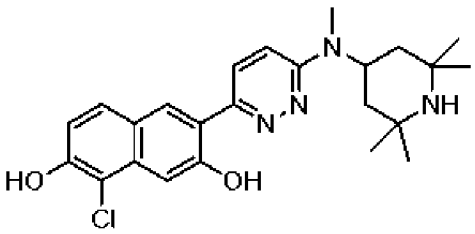
103



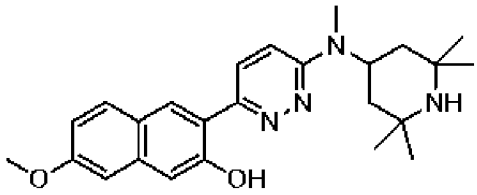
104



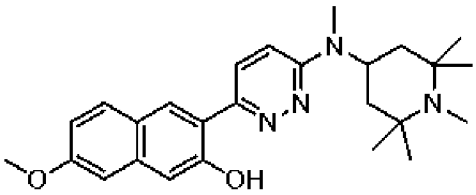
105



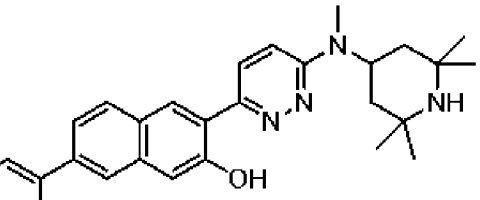
106



107



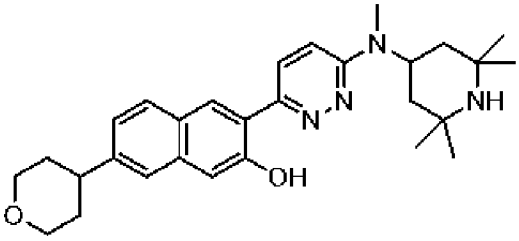
108



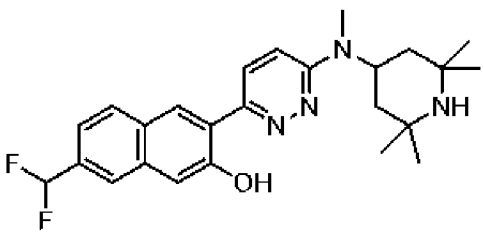
109

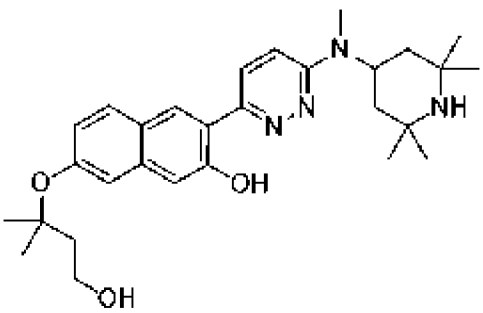
110

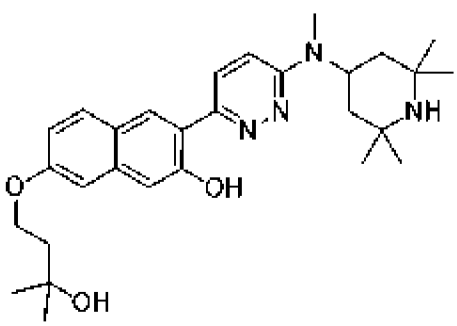
111



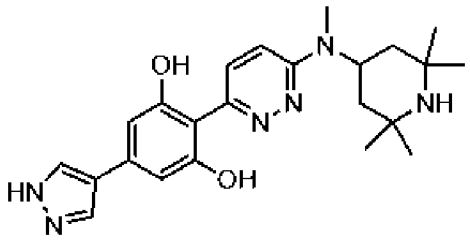
112



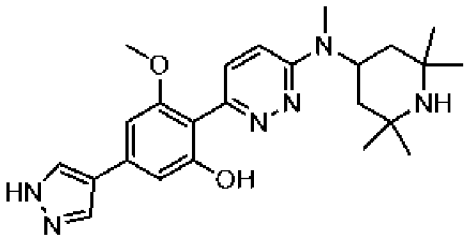




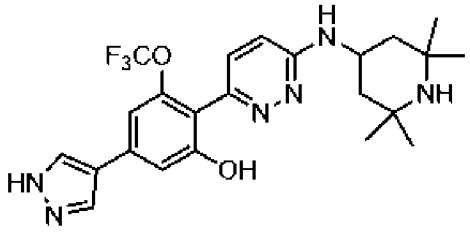
113



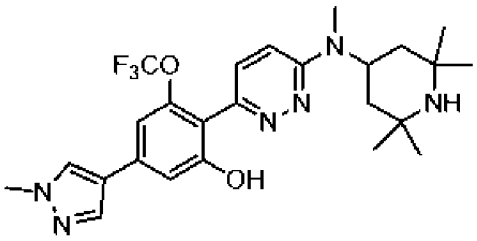
114



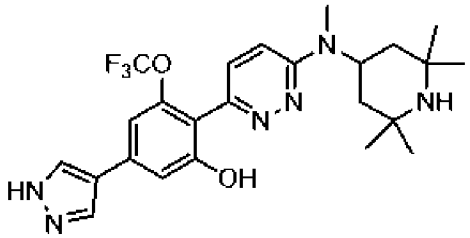
115



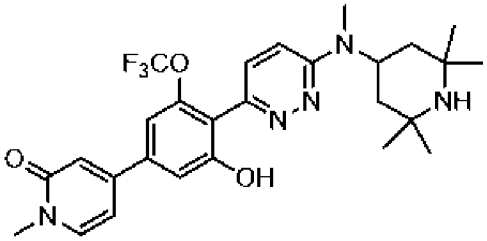
116



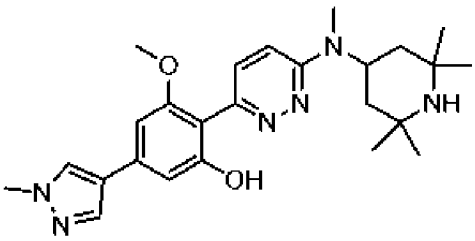
117



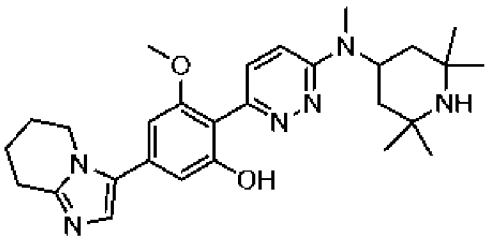
118



119



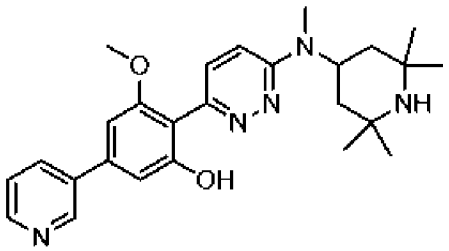
120



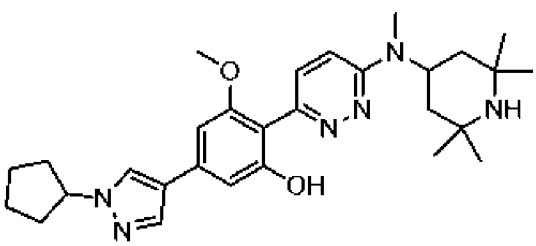
121

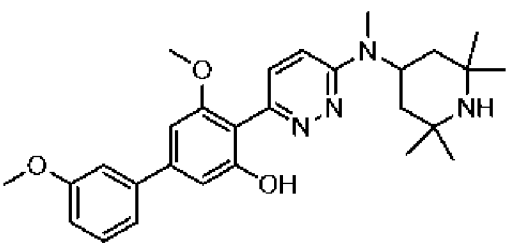
122

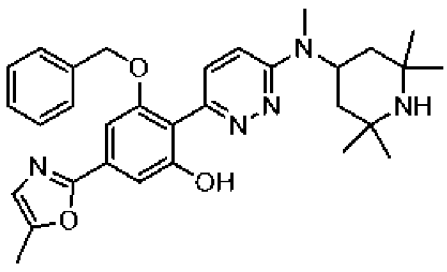
123



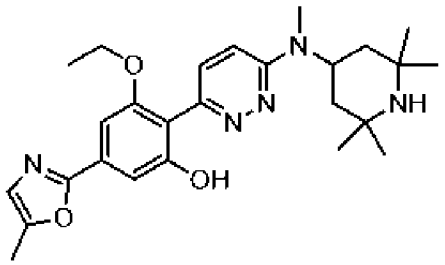
124



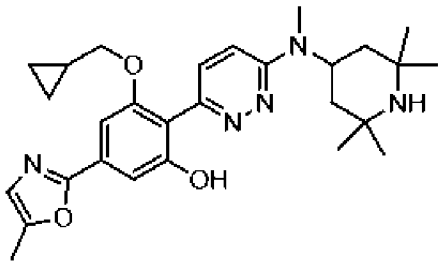




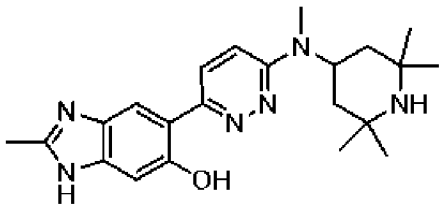
125



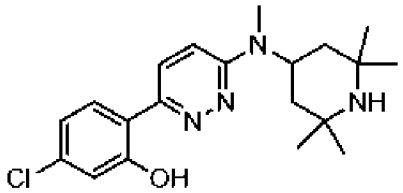
126



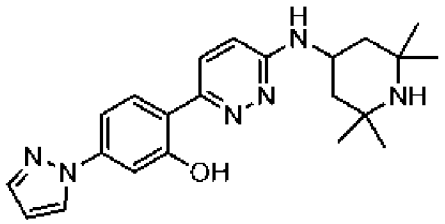
127



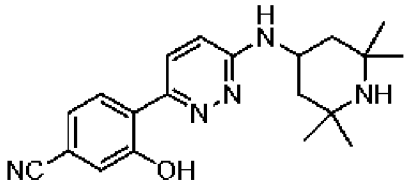
128



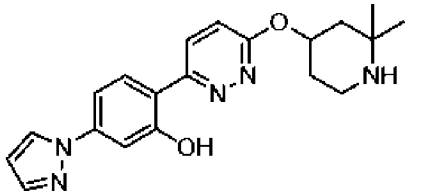
129



130



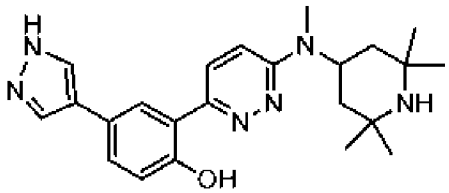
131



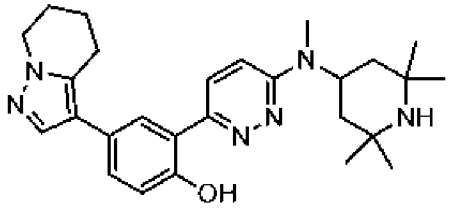
132

133

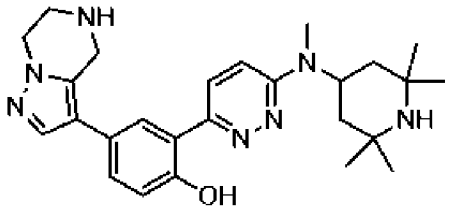
134



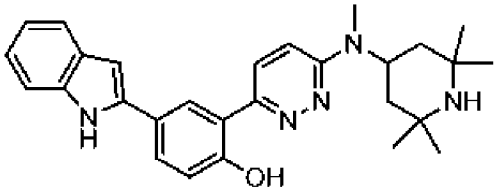
135



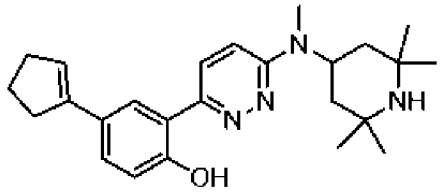
136

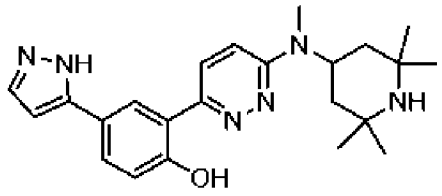


137

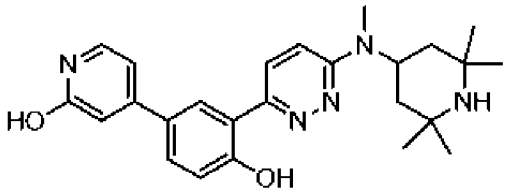


138

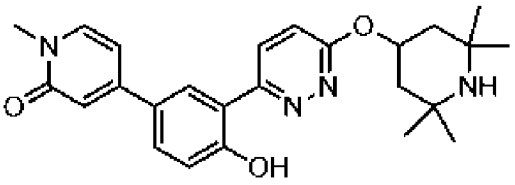




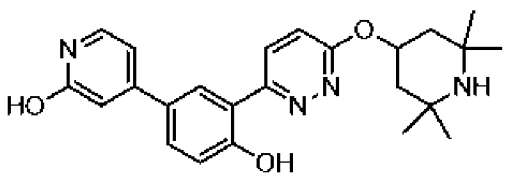
139



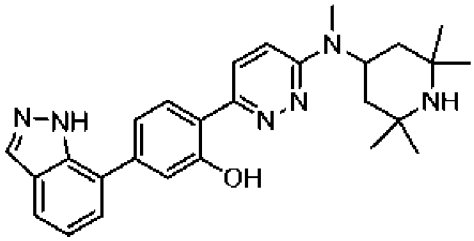
140



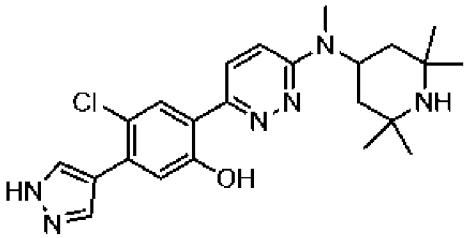
141



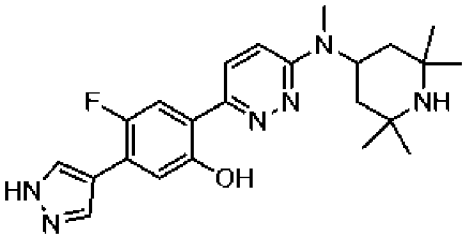
142



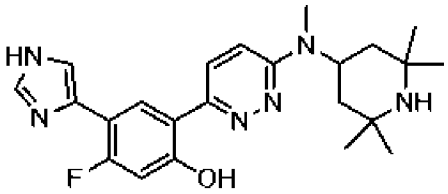
143



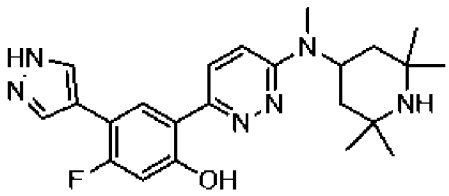
144



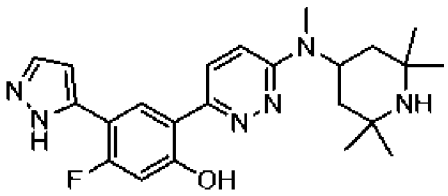
145



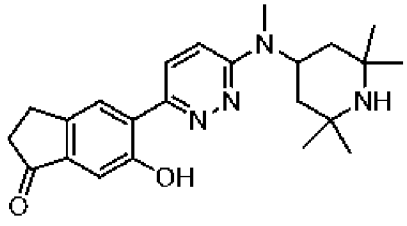
146



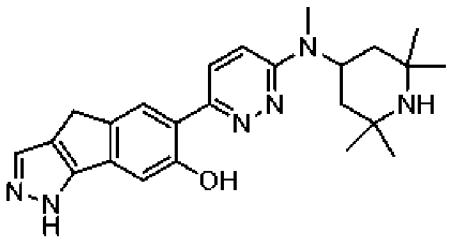
147



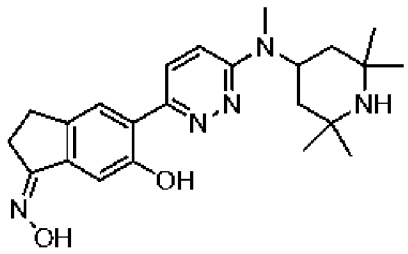
148



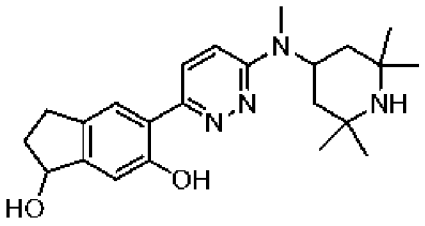
149



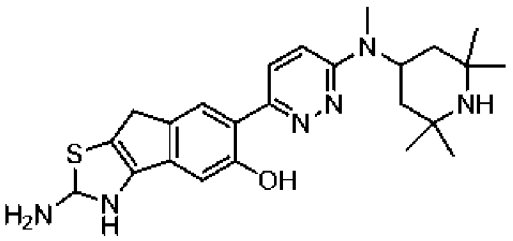
150



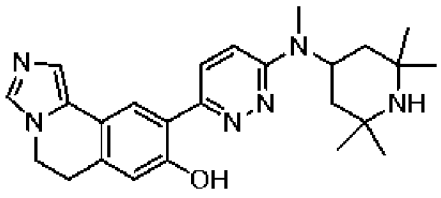
151



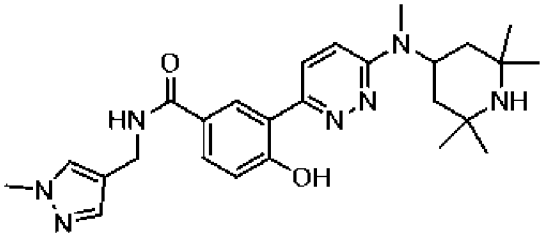
152



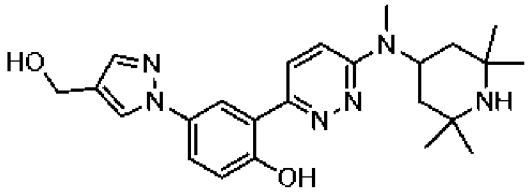
153



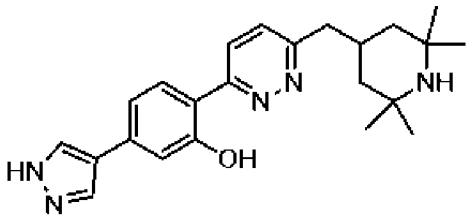
154



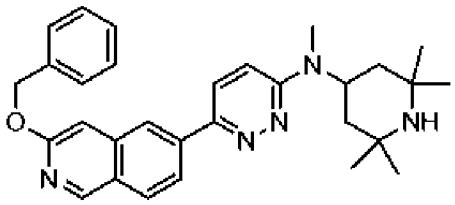
155



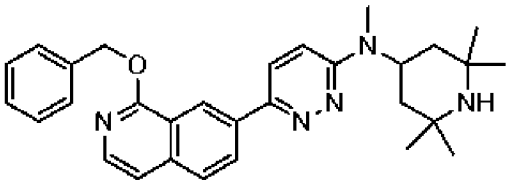
156



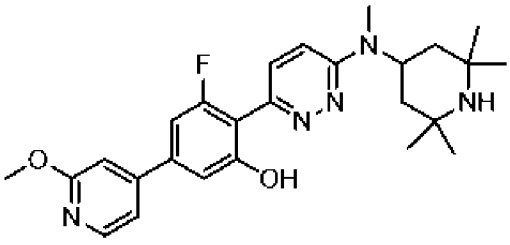
157



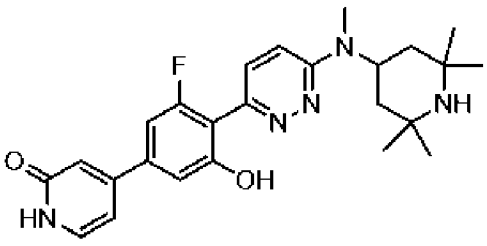
158



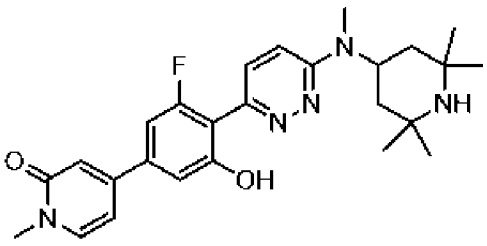
159



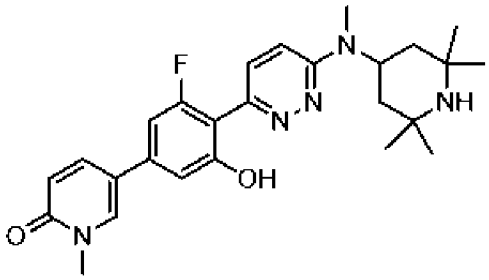
160



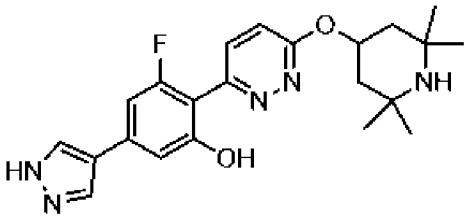
161



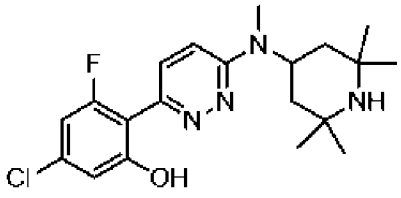
162



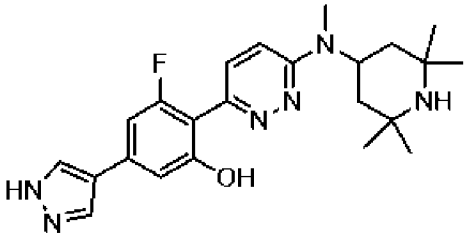
163



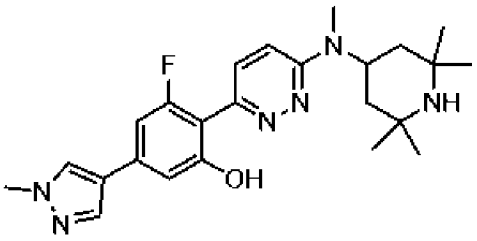
164



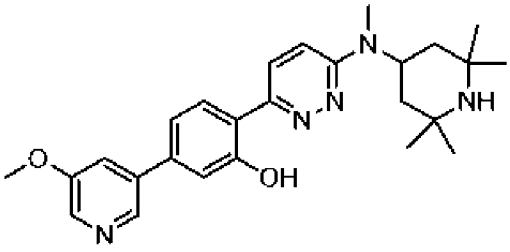
165



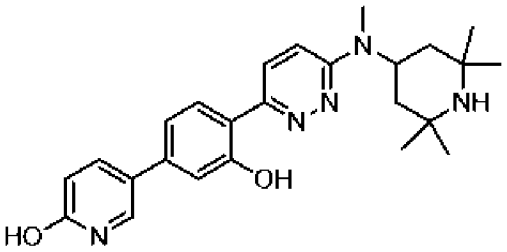
166



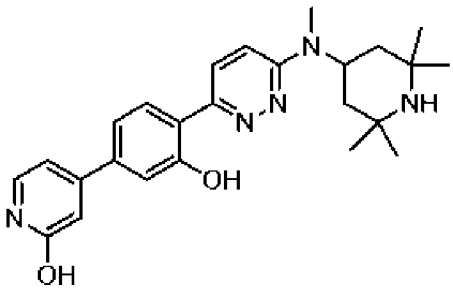
167



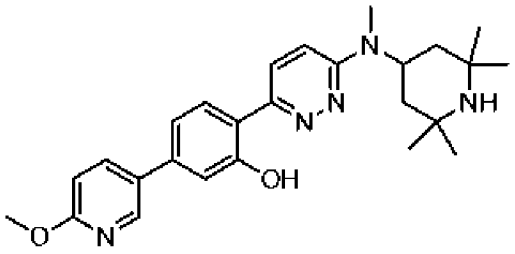
168



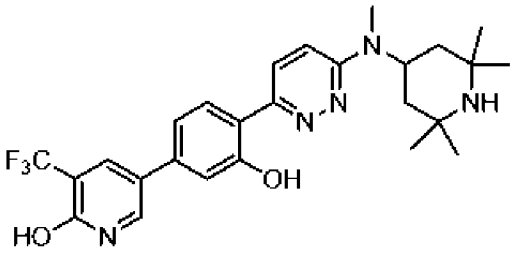
169



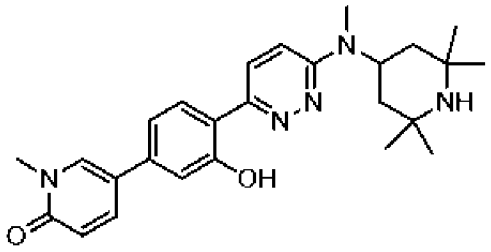
170



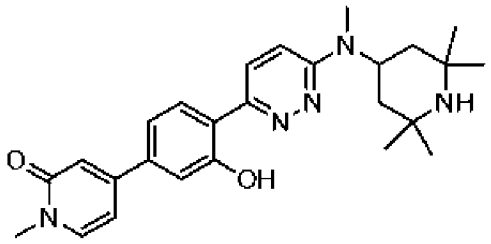
171



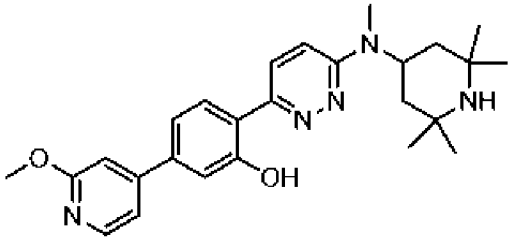
172



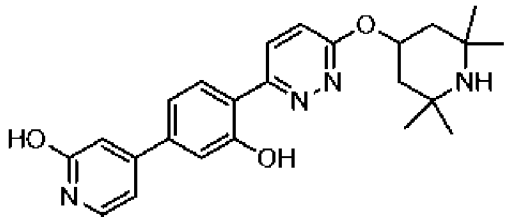
173



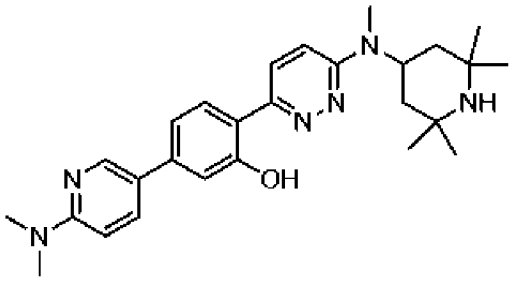
174



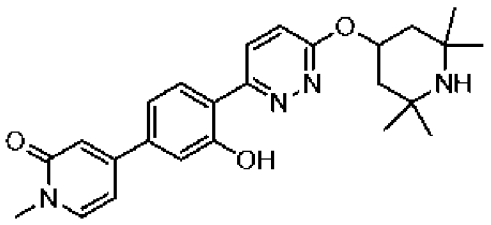
175



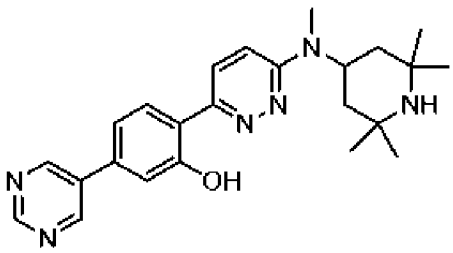
176



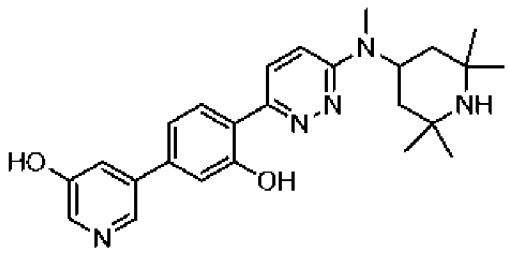
177



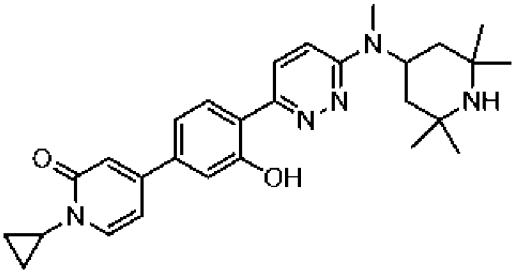
178



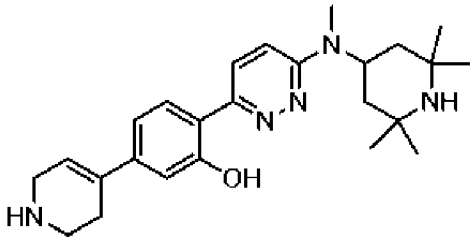
179



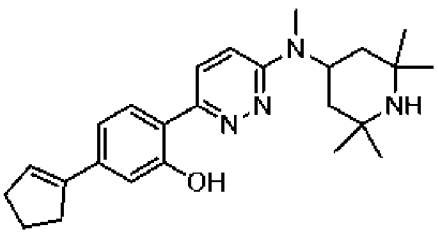
180

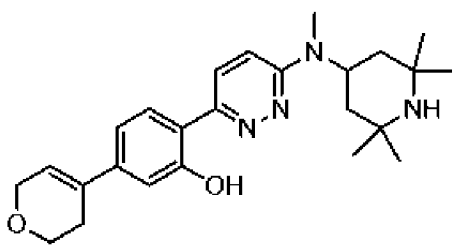


181

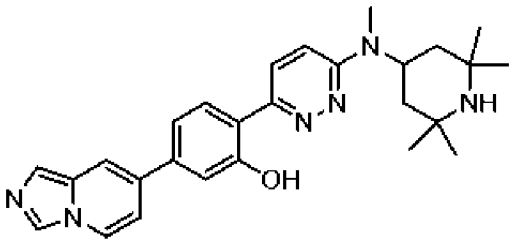


182

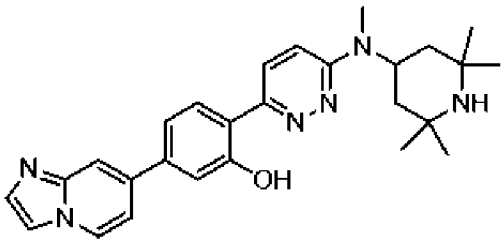




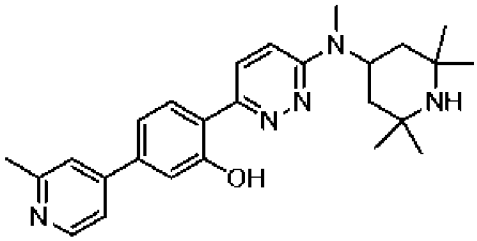
183



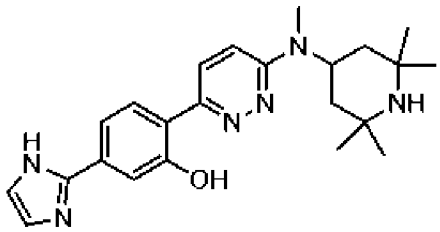
184



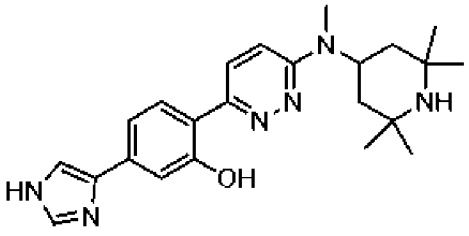
185



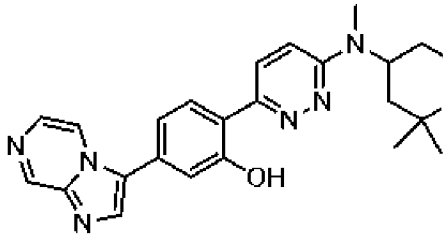
186



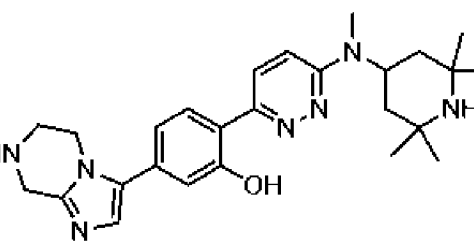
187



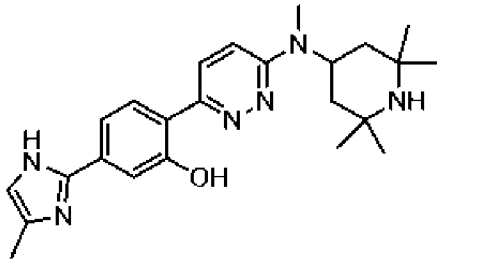
188



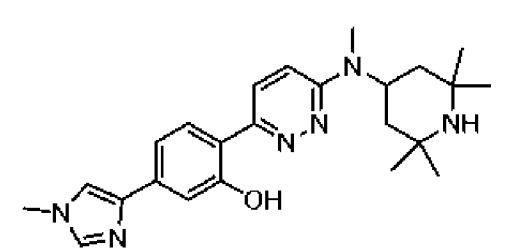
189



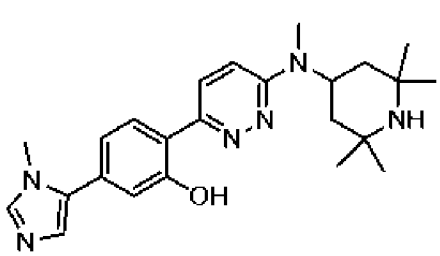
190



191

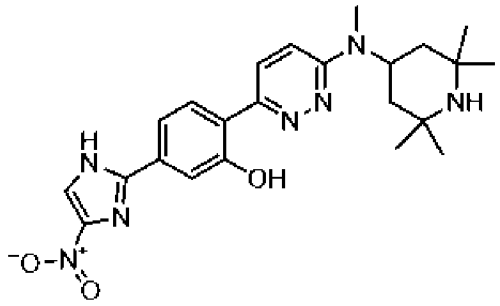


192

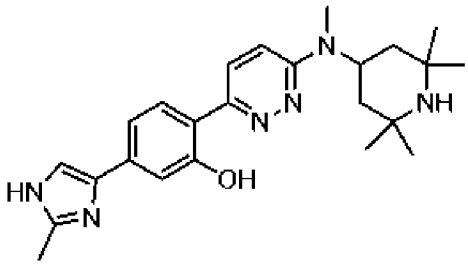


193

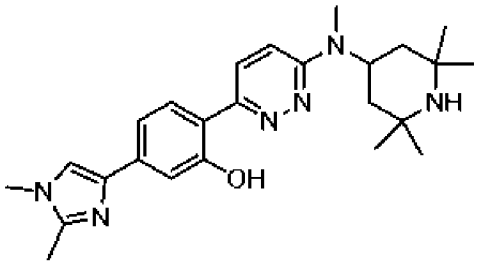
194



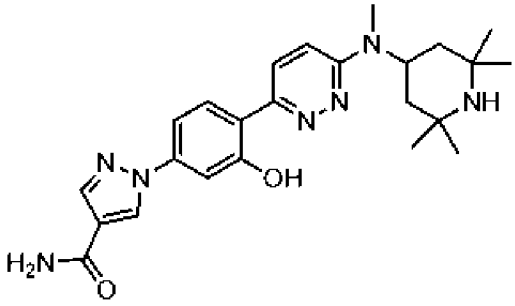
195



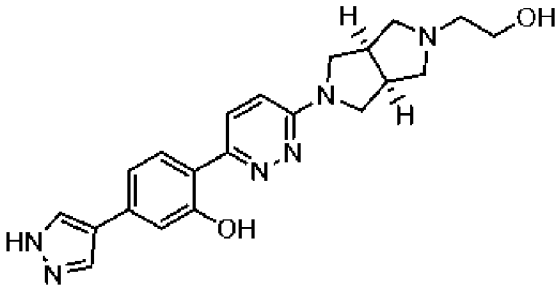
196



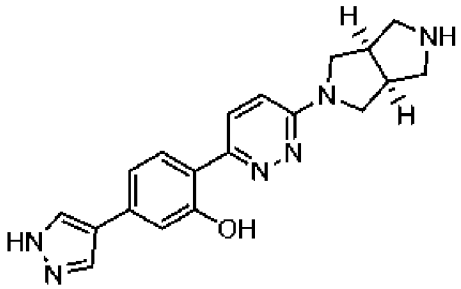
197



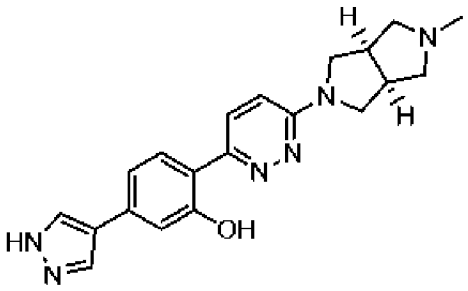
198



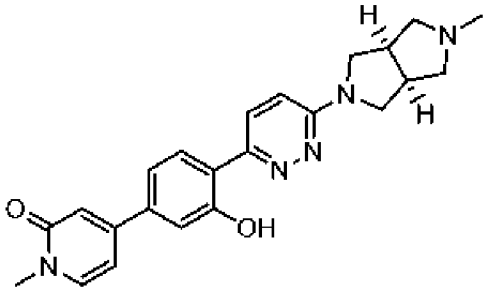
199



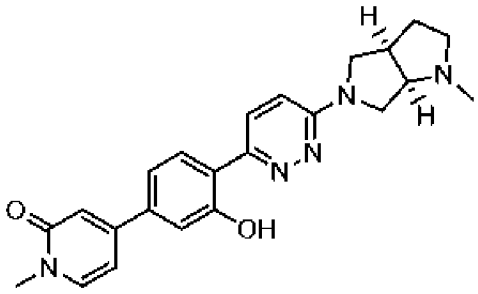
200



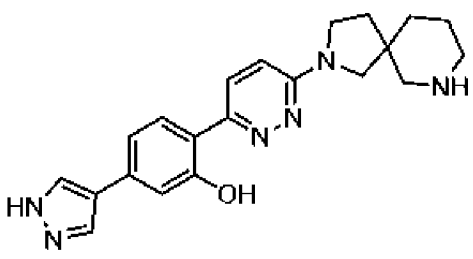
201



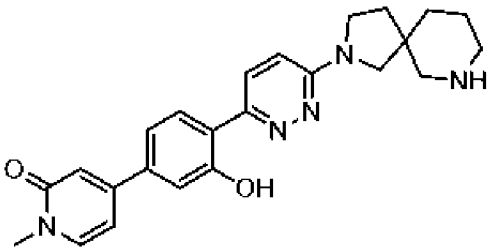
202



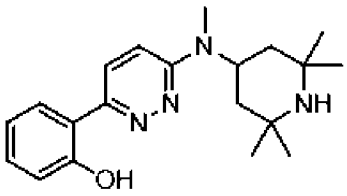
203



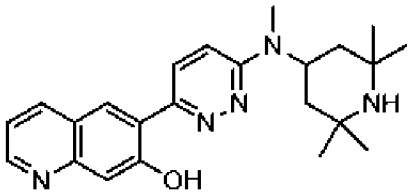
204



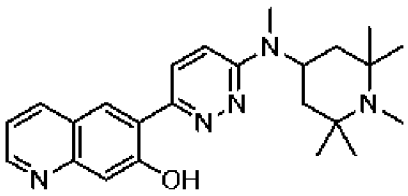
205



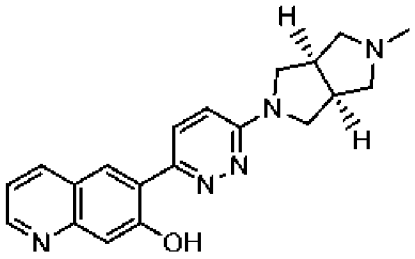
206



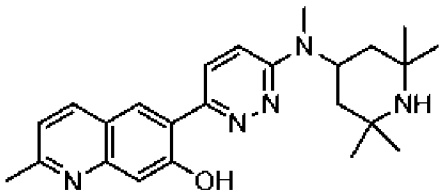
207



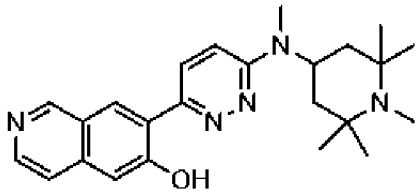
208



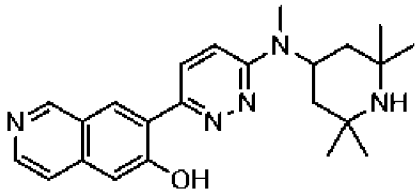
209



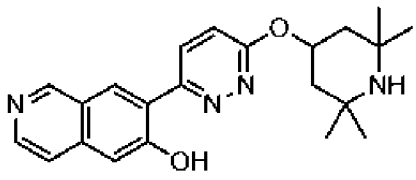
210



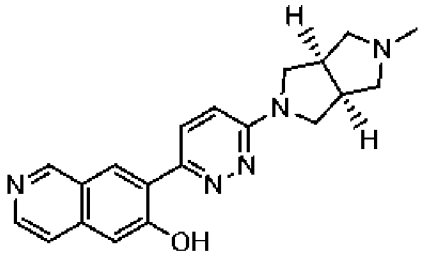
211



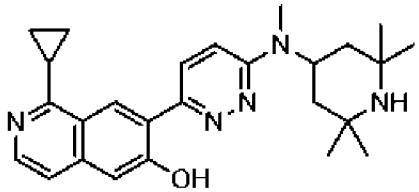
212



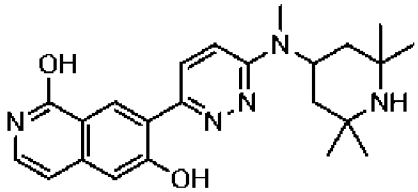
213



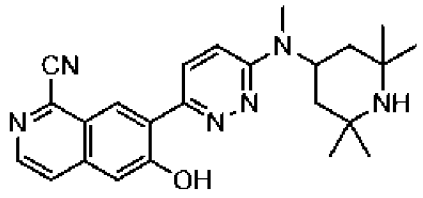
214



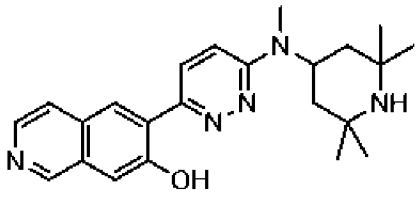
215



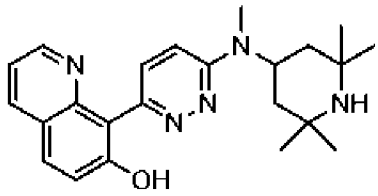
216



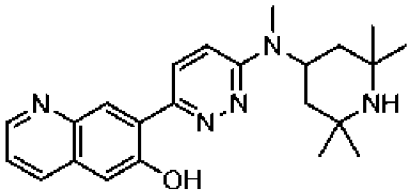
217



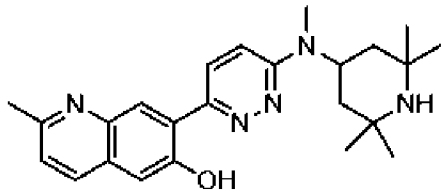
218



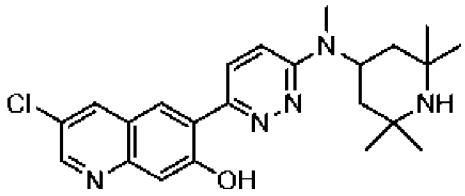
219



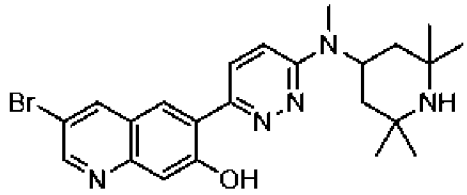
220



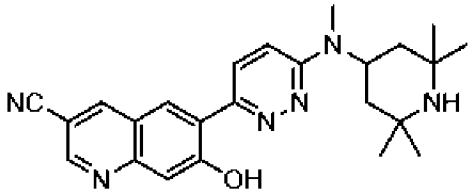
221



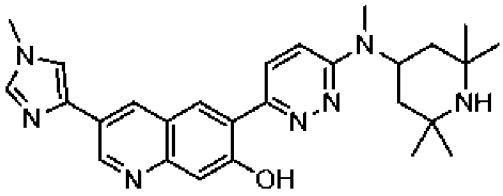
222



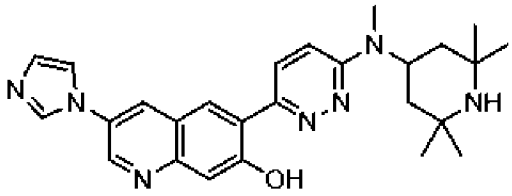
223



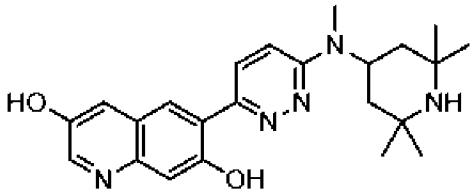
224



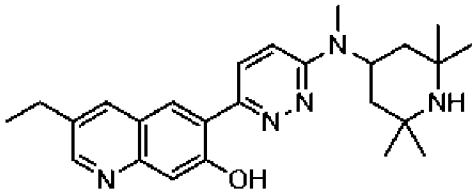
225



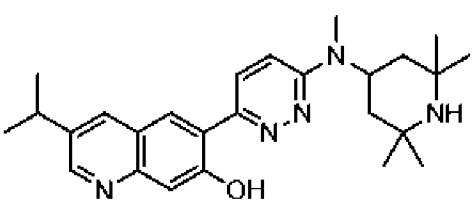
226



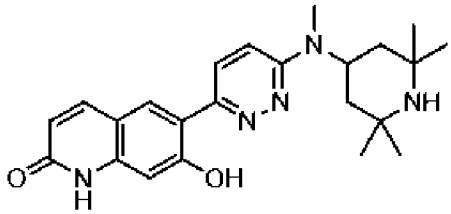
227



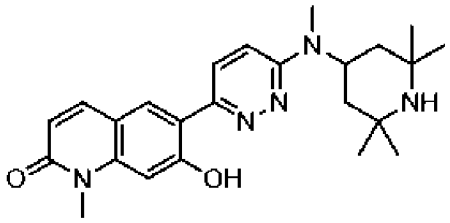
228



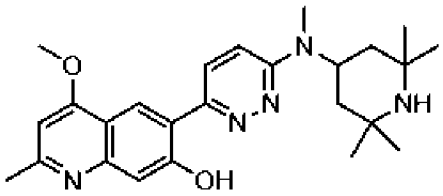
229



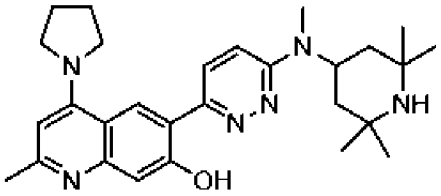
230



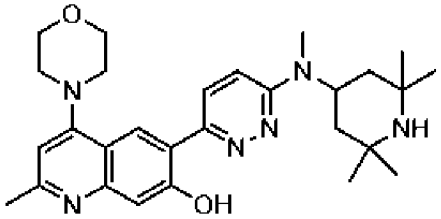
231



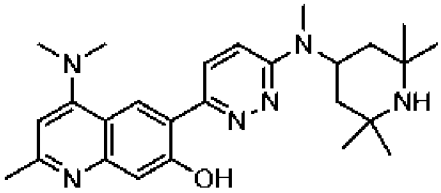
232



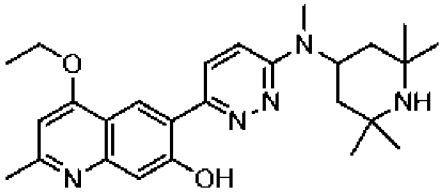
233



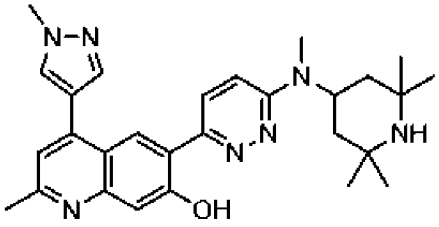
234



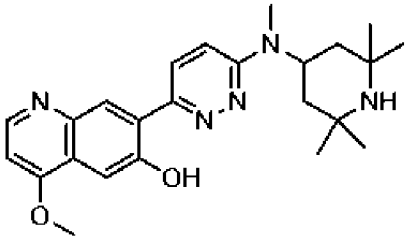
235



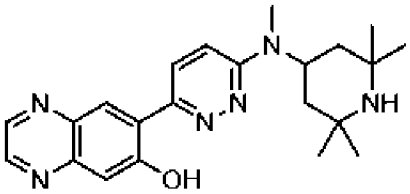
236



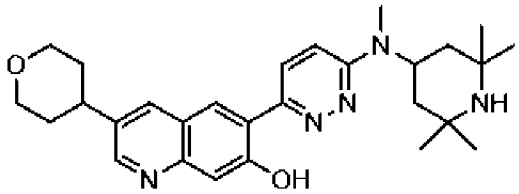
237



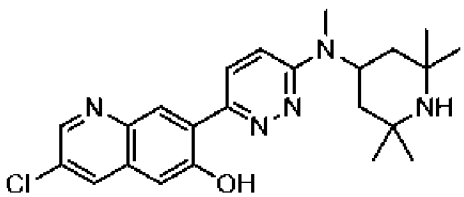
238



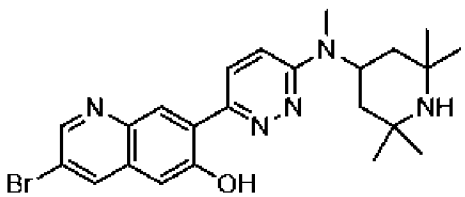
239



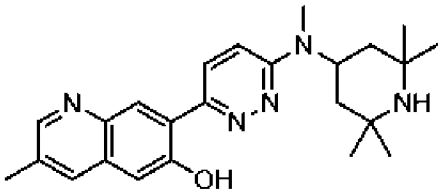
240



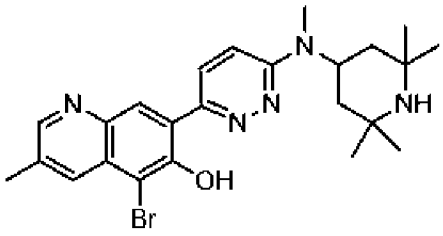
241



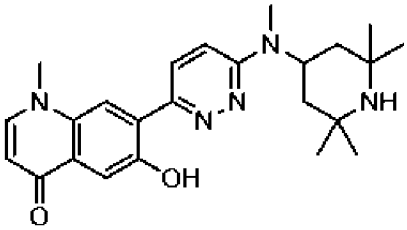
242



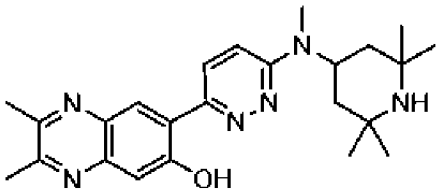
243



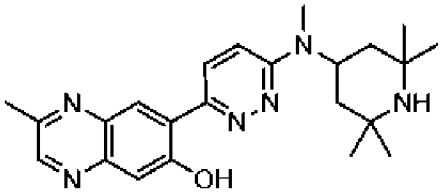
244



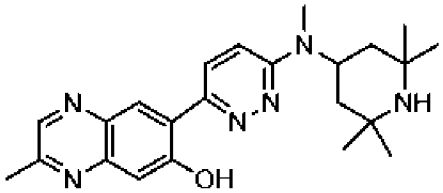
245



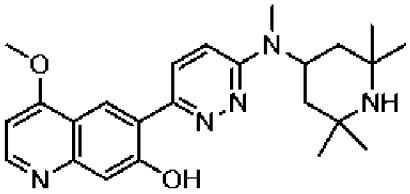
246



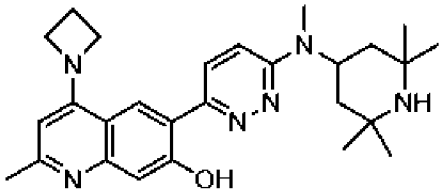
247



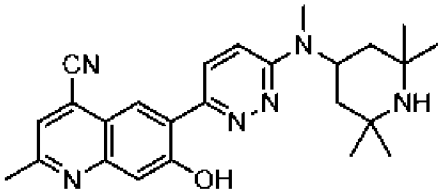
248



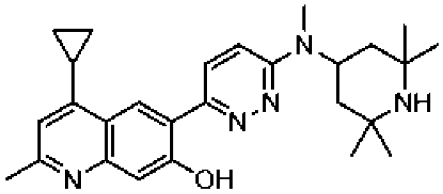
249



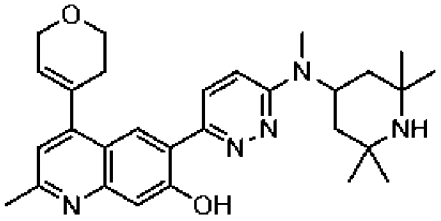
250



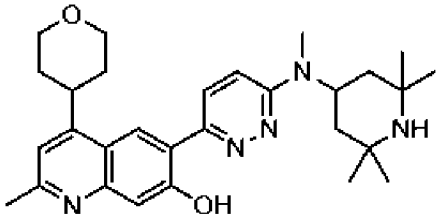
251



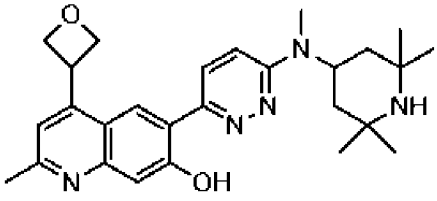
252

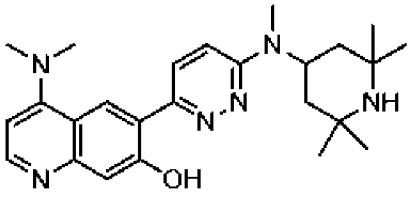


253

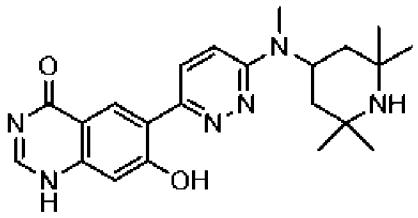


254

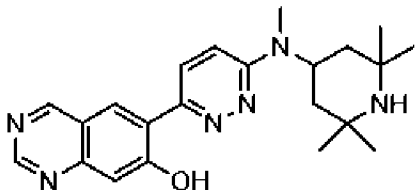




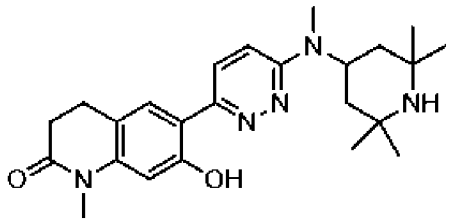
255



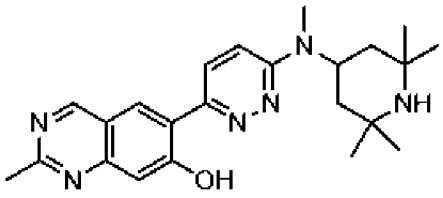
256



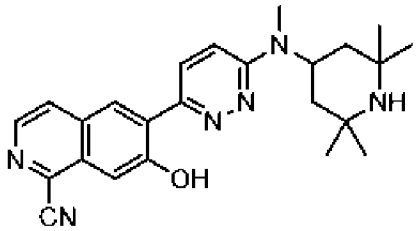
257



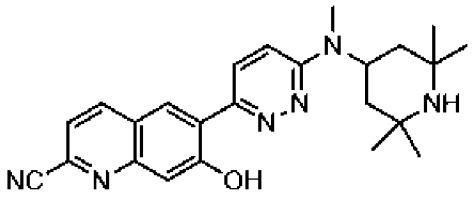
258



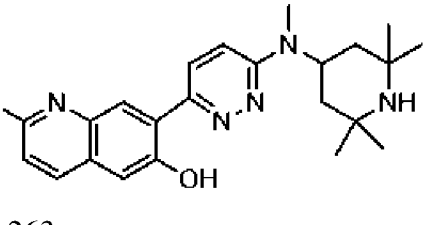
259



260



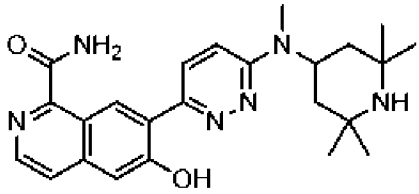
261



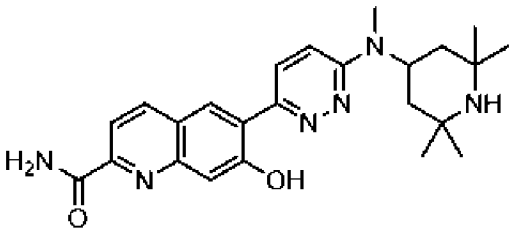
262

263

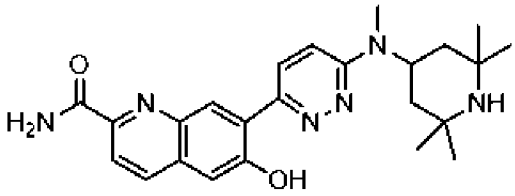
264



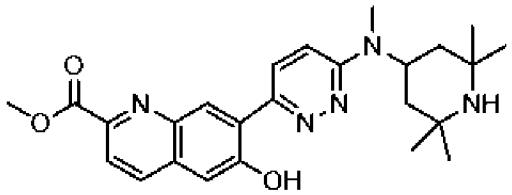
265



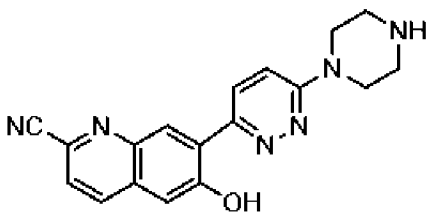
266

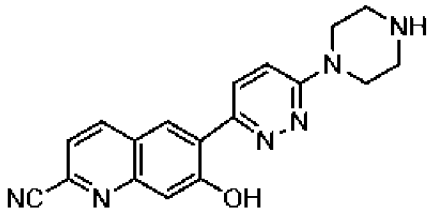


267

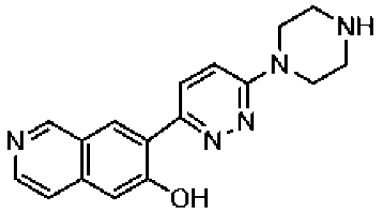


268

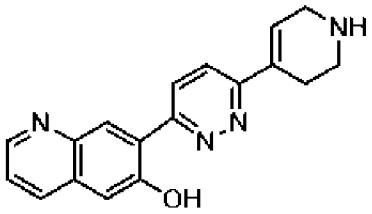




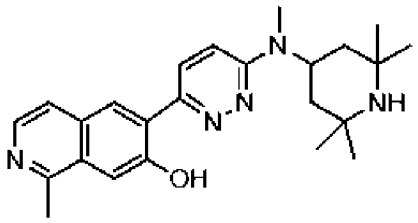
269



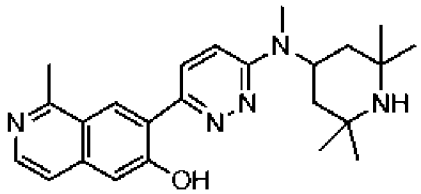
270



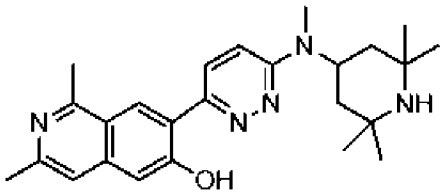
271



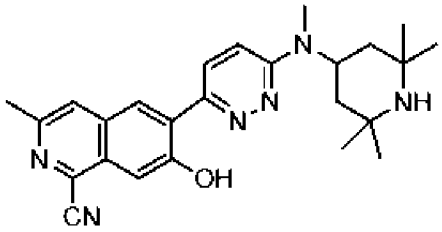
272



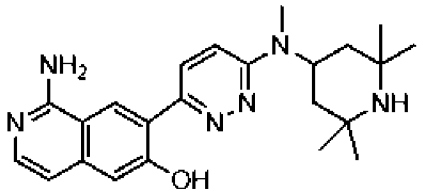
273



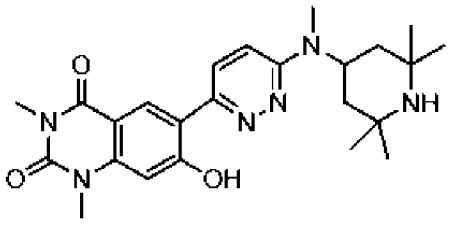
274



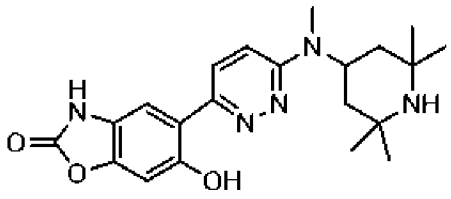
275



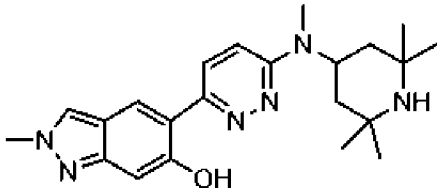
276



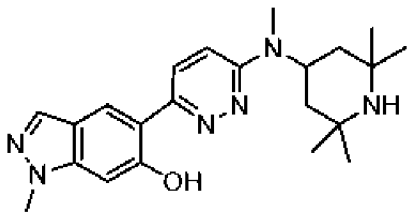
277



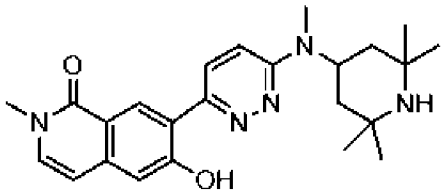
278



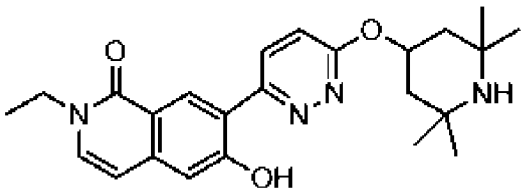
279



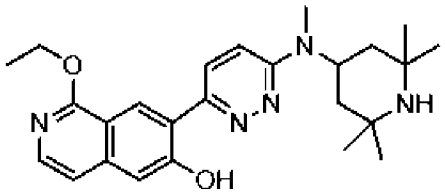
280



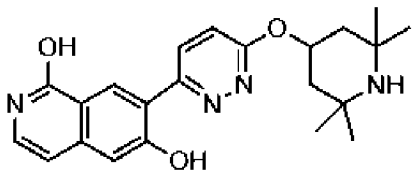
281



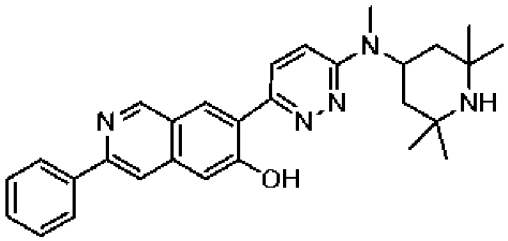
282



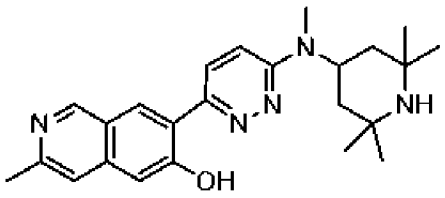
283



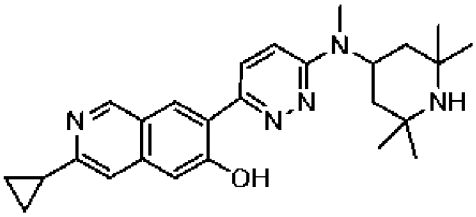
284



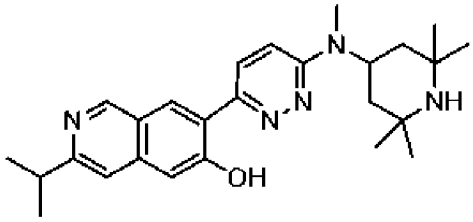
285



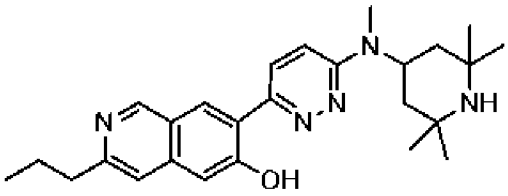
286



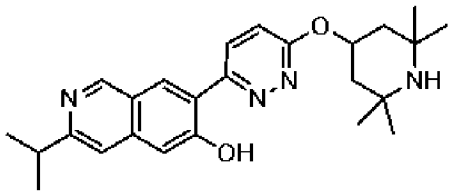
287



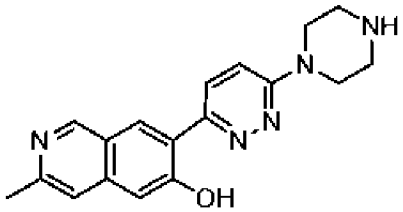
288



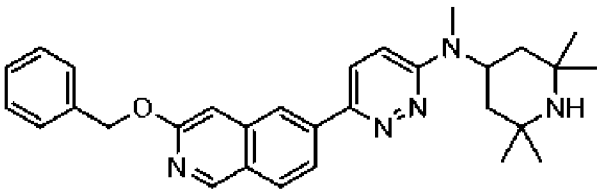
289



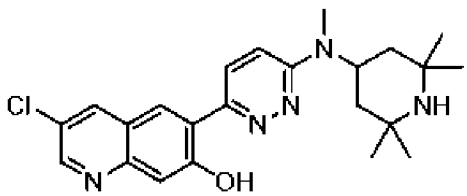
290

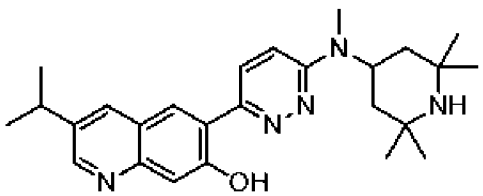


291

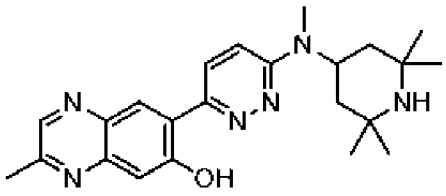


292

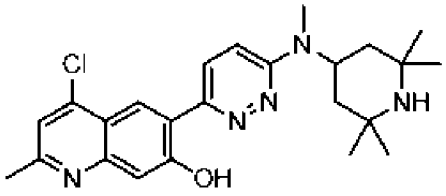




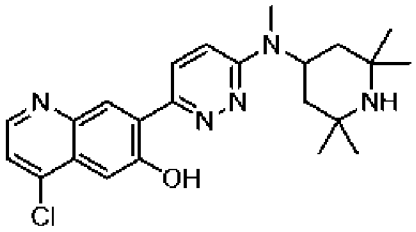
293



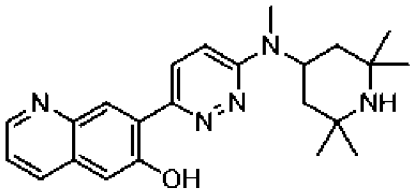
294



295

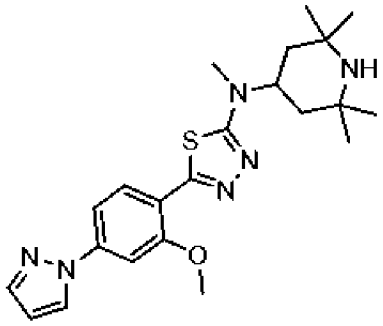


296

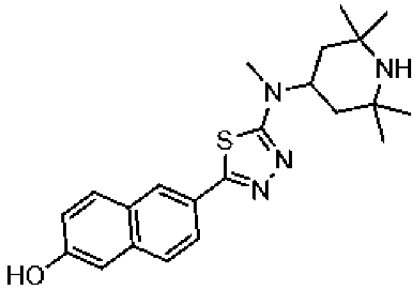


297

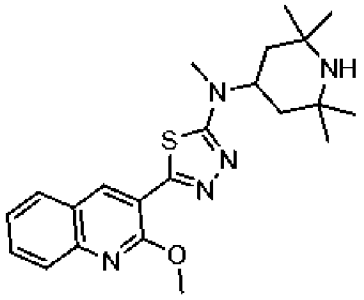
300



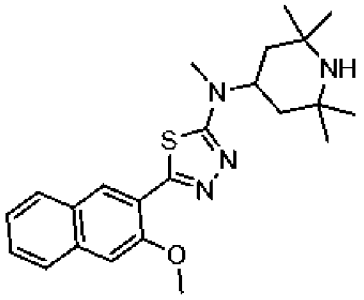
301



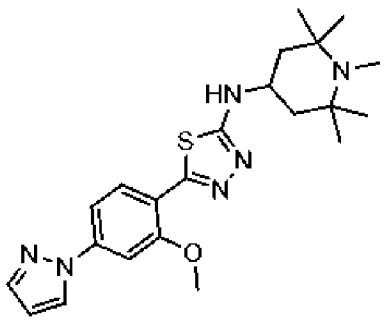
302



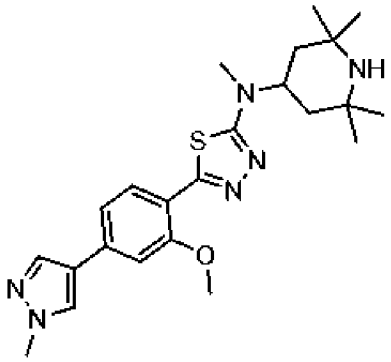
303



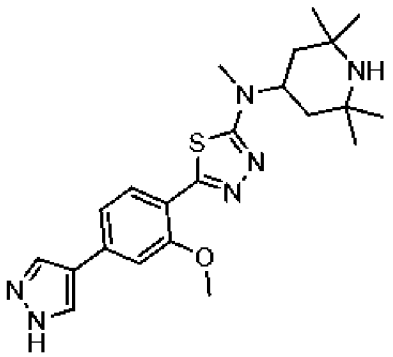
304



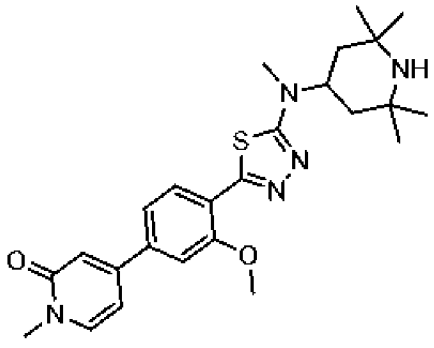
305



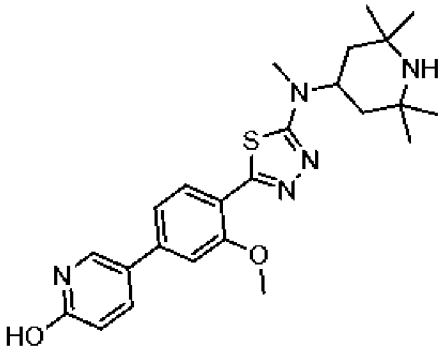
306



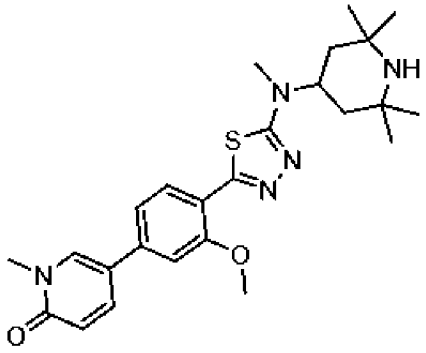
307



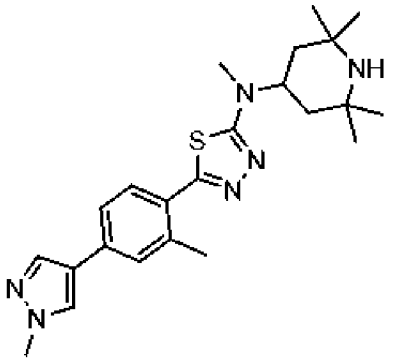
308



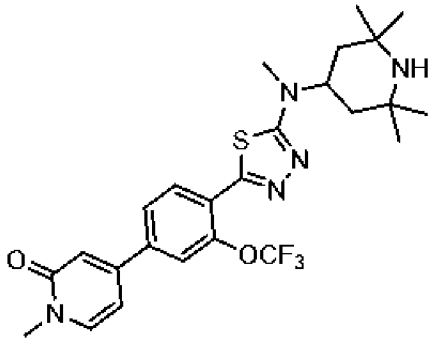
309



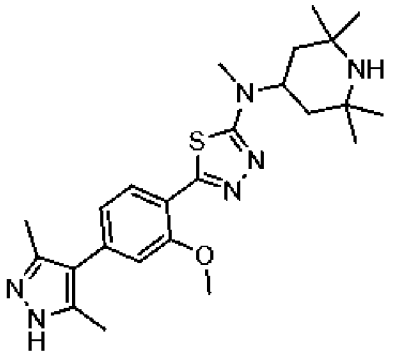
310



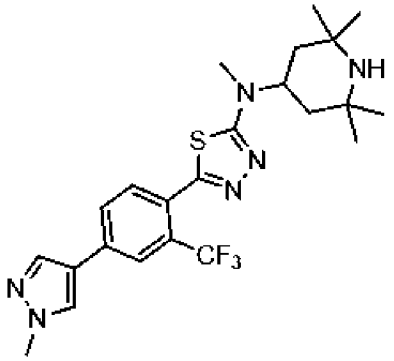
311



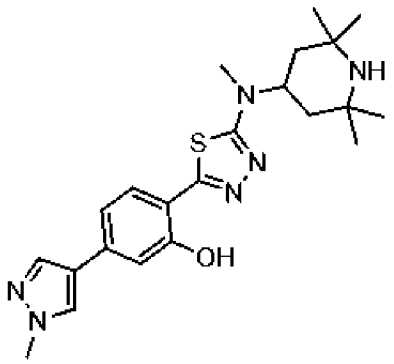
312



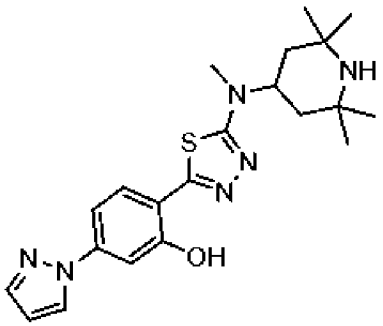
313



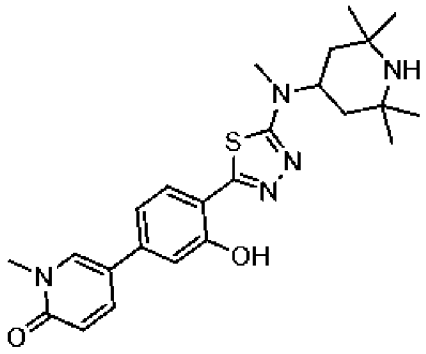
314



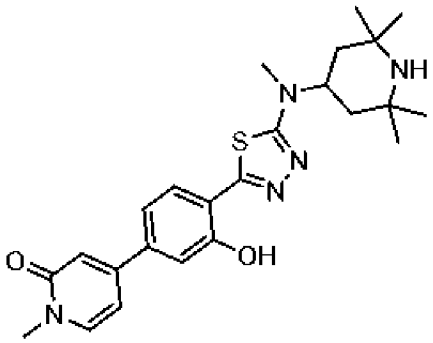
315



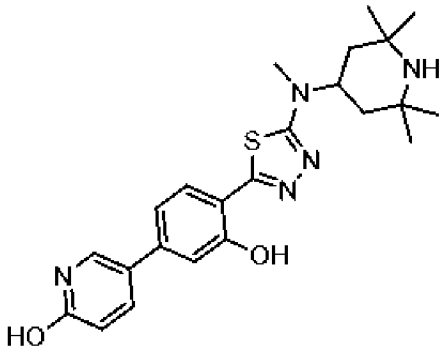
316



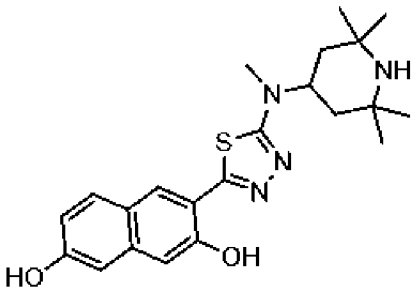
317



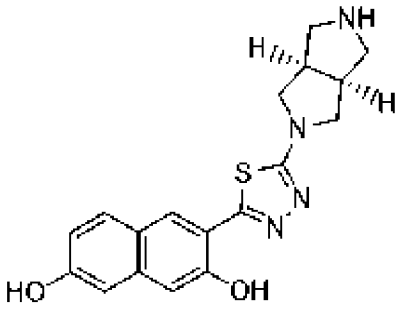
318



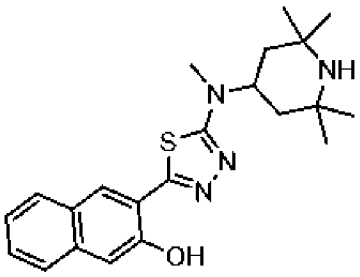
319



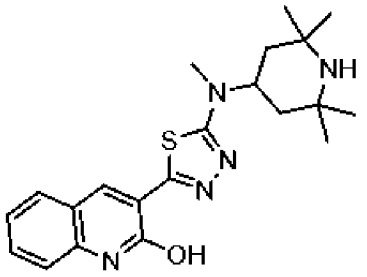
320



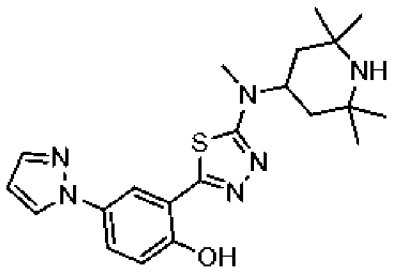
321



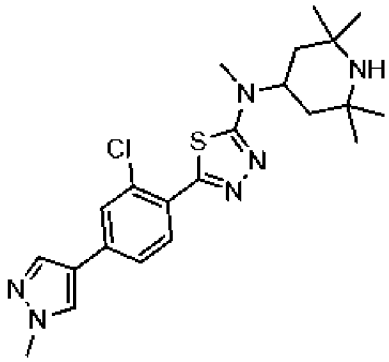
322



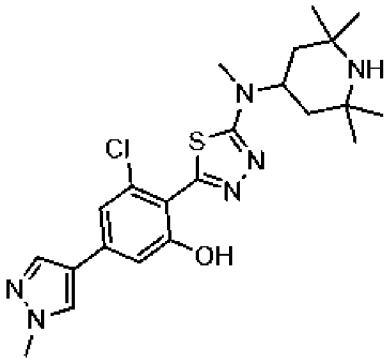
323



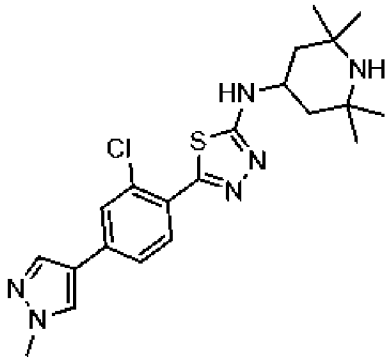
324



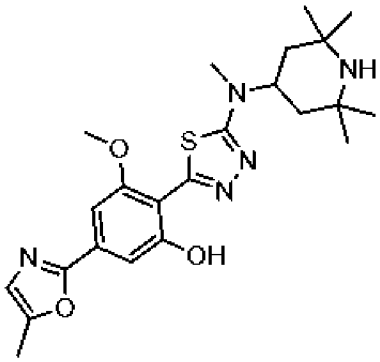
325



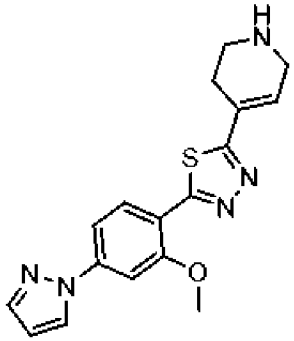
326



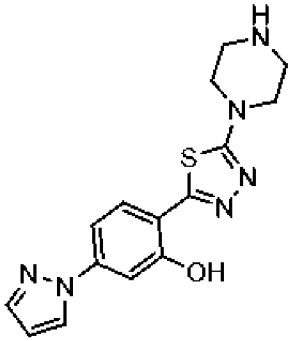
327



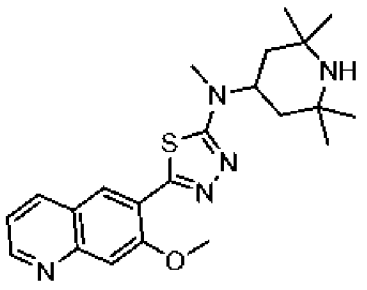
328

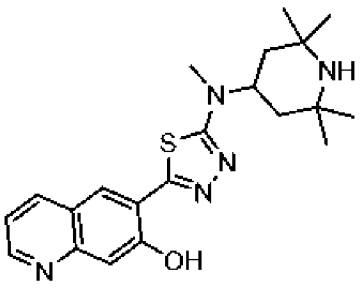


329

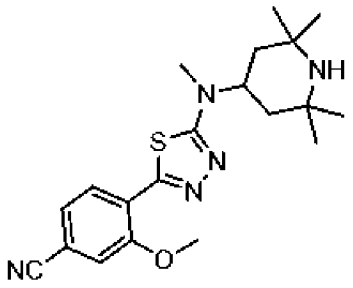


330

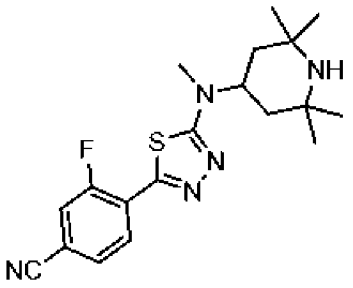




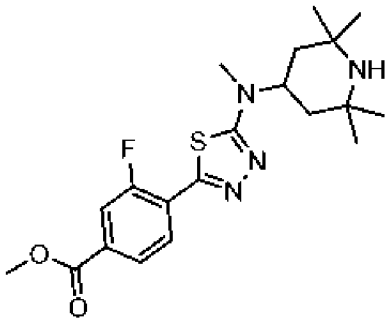
331



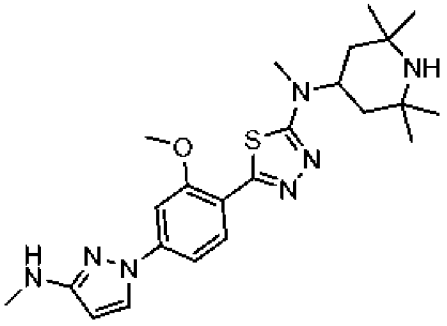
332



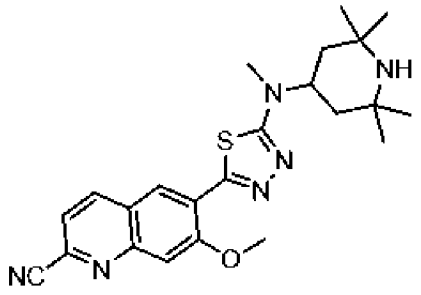
333



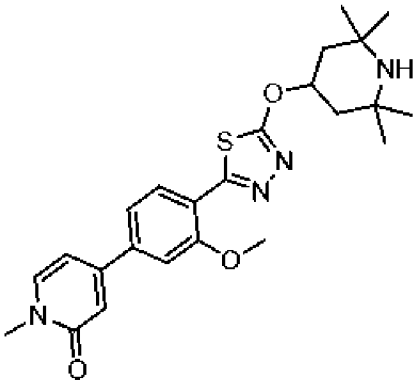
334



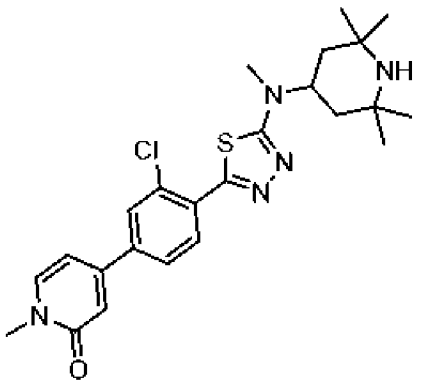
335



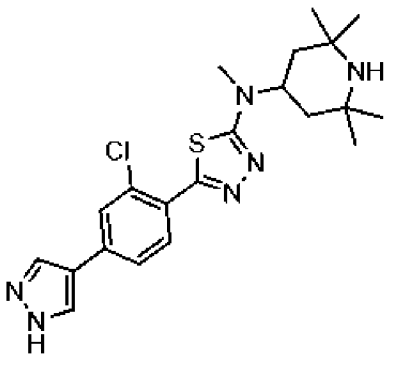
336



337

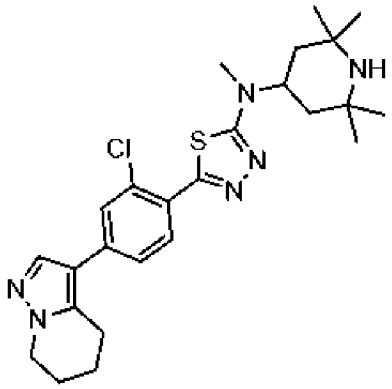


338

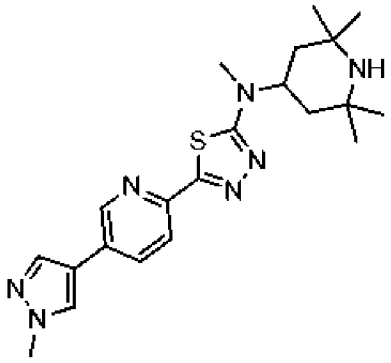


339

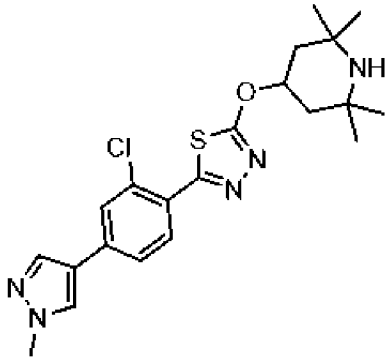
340



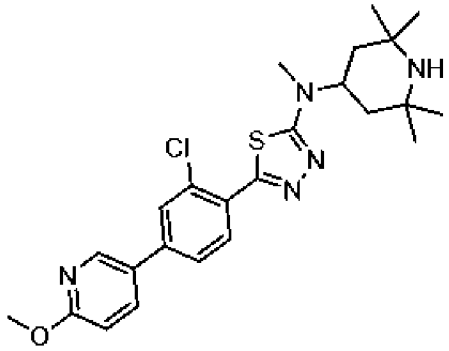
341



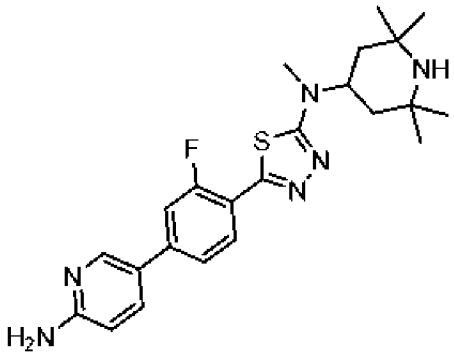
342



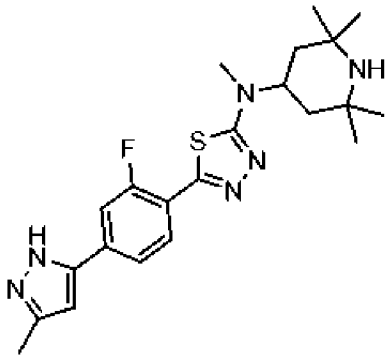
343



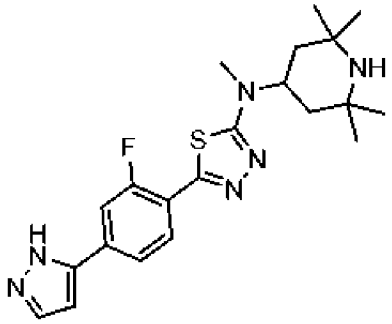
344



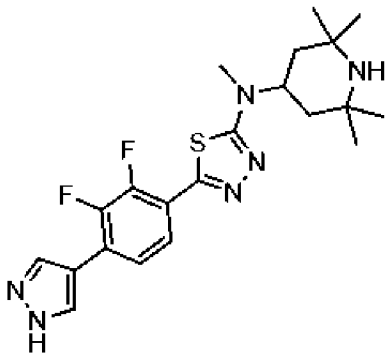
345



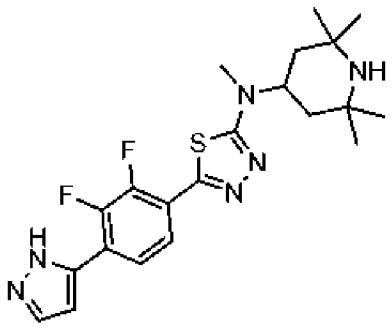
346



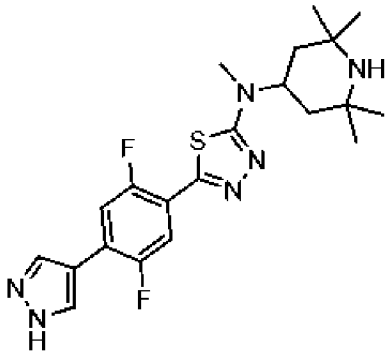
347



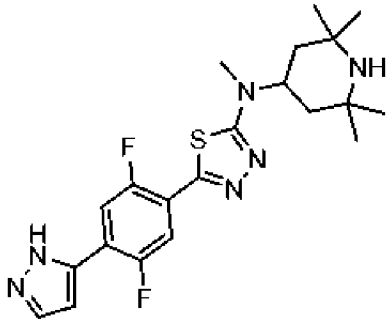
348



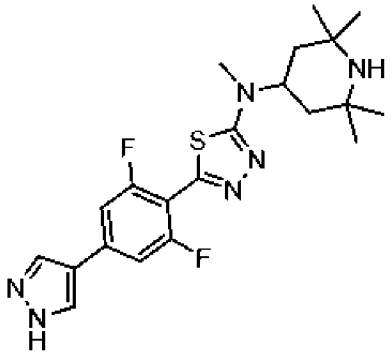
349



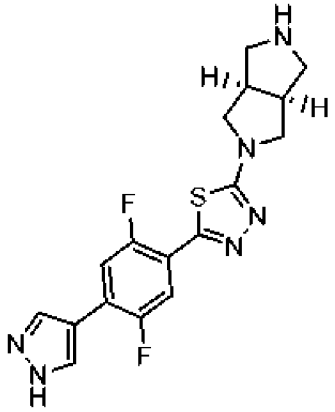
350



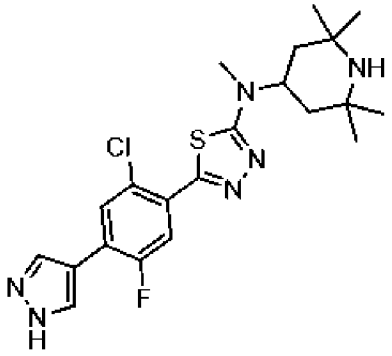
351



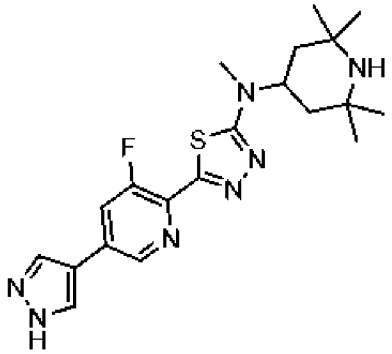
352



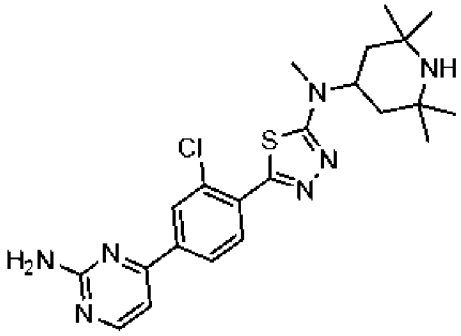
353



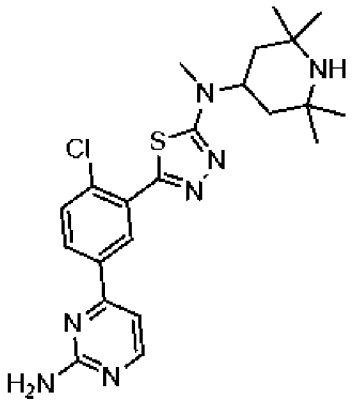
354



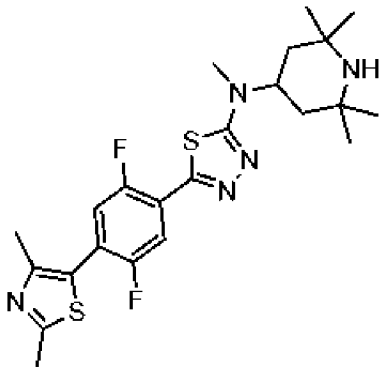
355



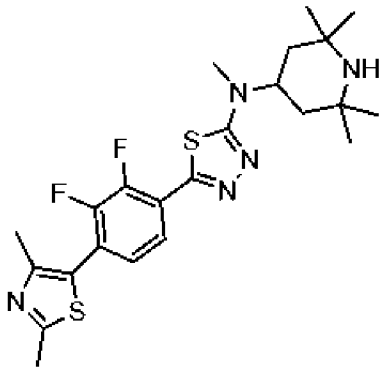
356



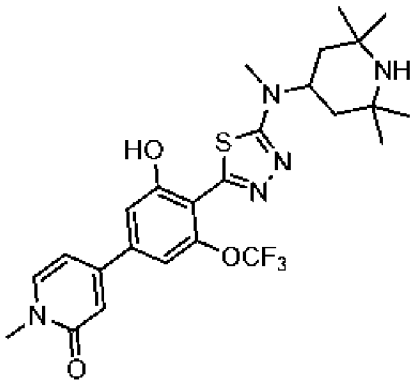
357



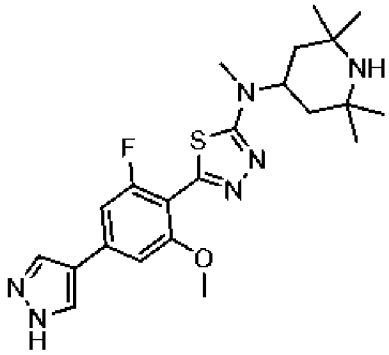
358



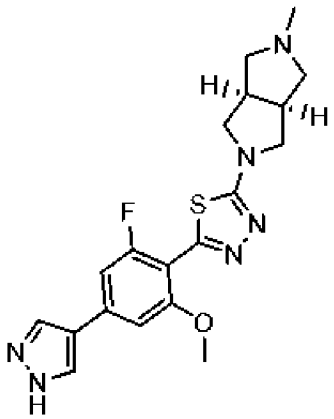
359



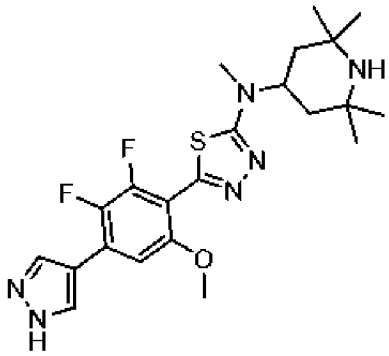
360



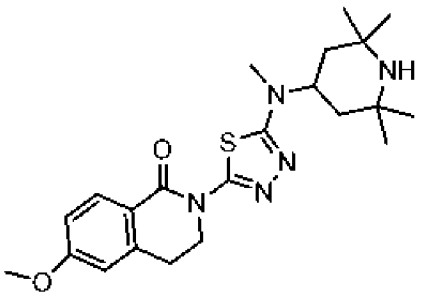
361



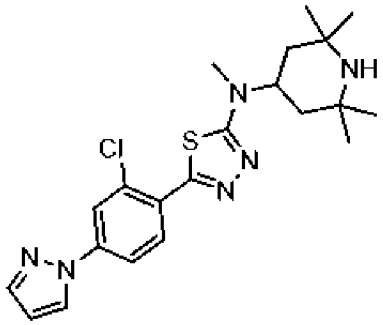
362



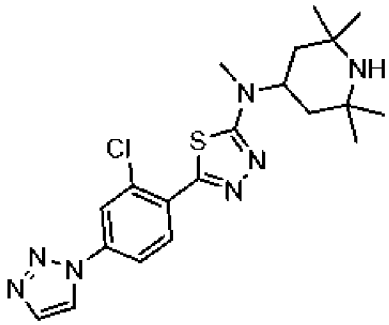
363



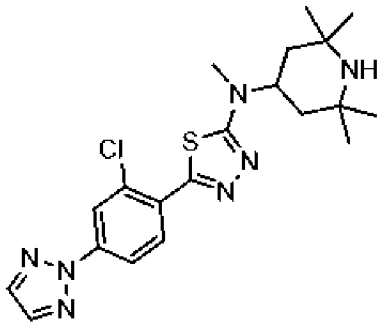
364



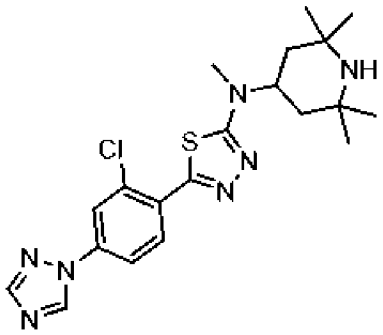
365



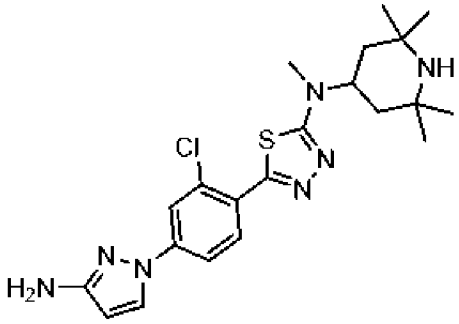
366



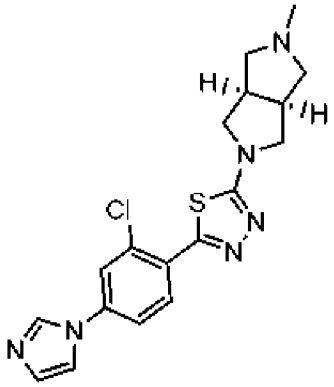
367



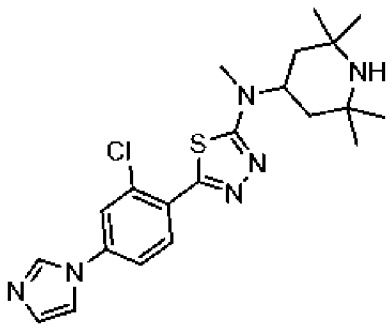
368



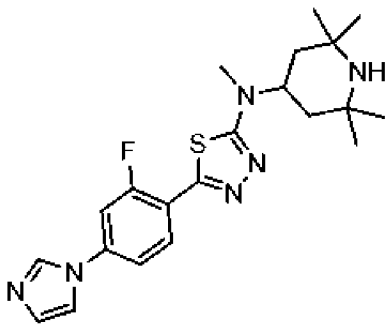
369



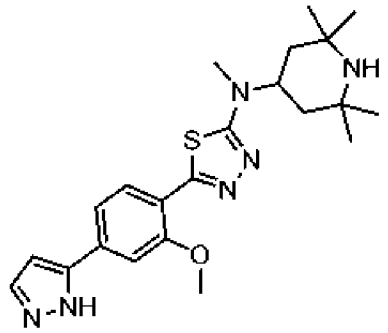
370



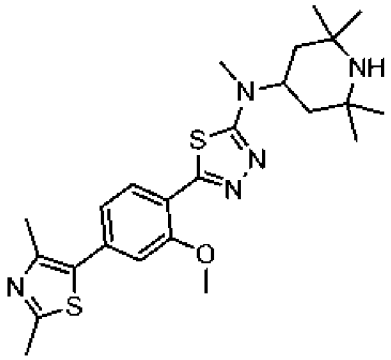
371



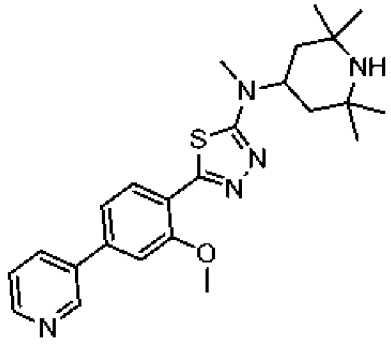
372



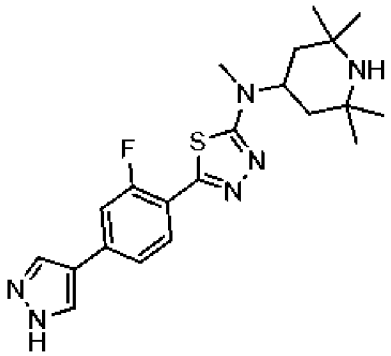
373



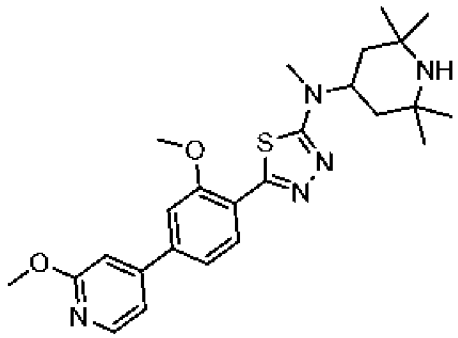
374



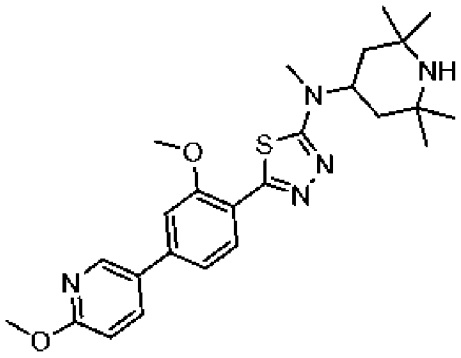
375



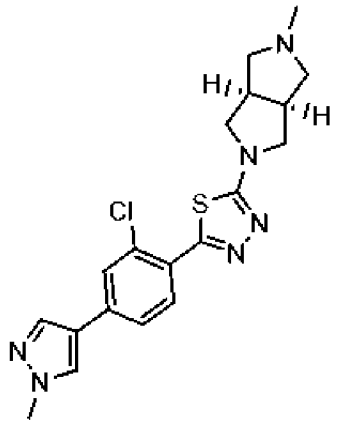
376



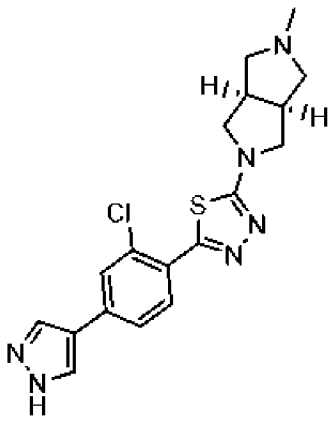
377



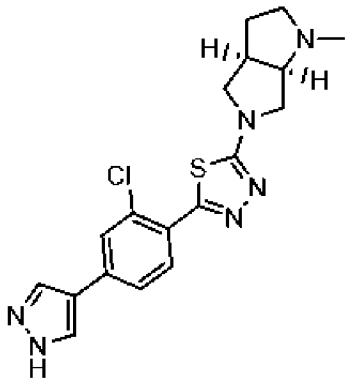
378



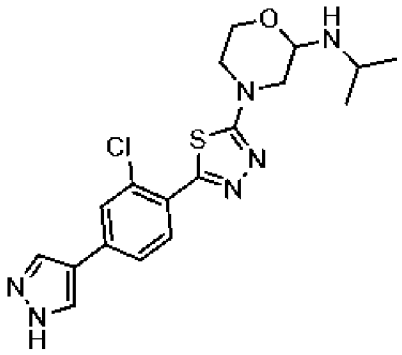
379



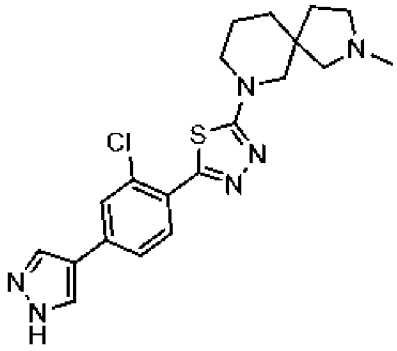
380



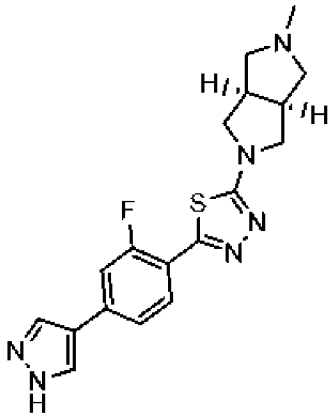
381



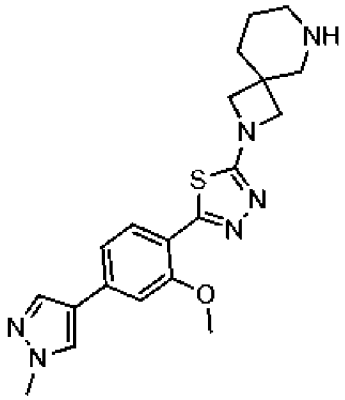
382



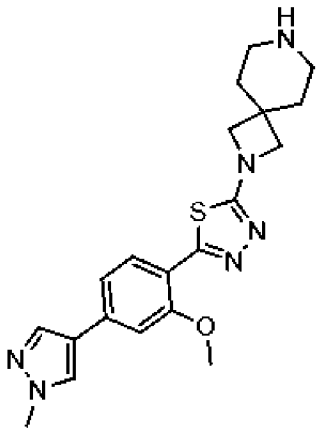
383



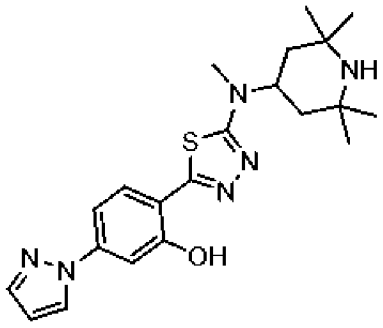
384



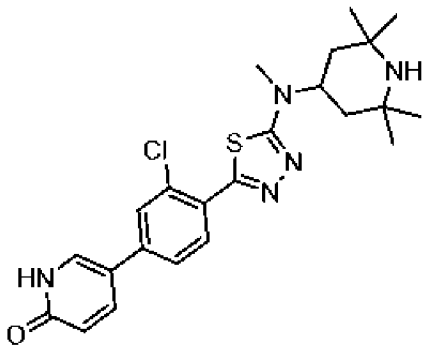
385



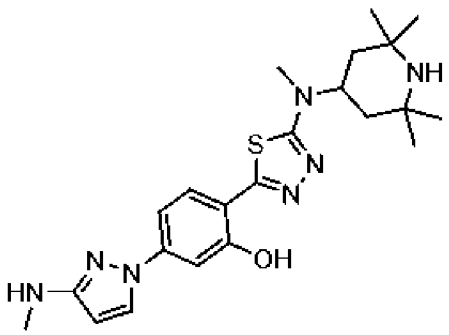
386



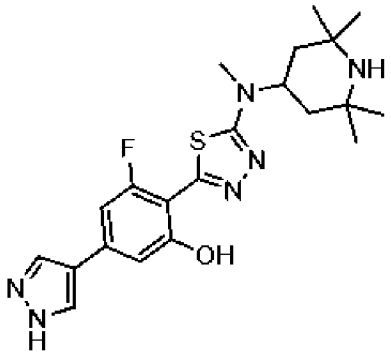
387



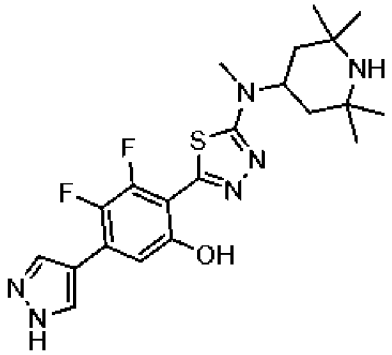
388



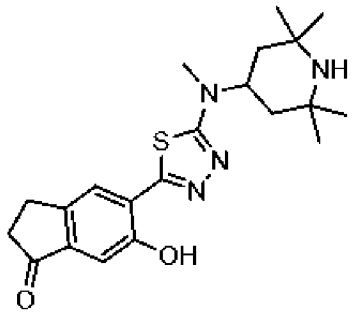
389



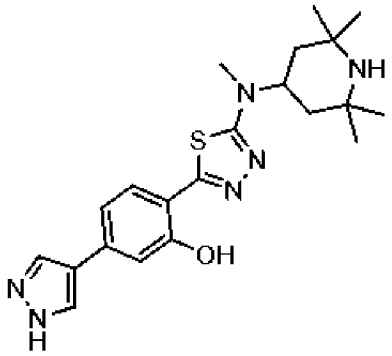
390



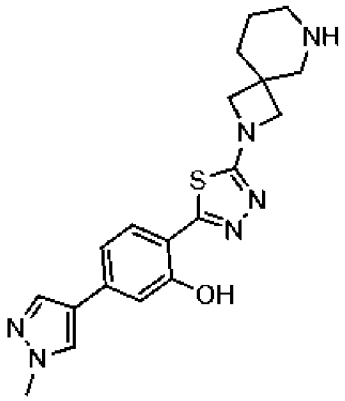
391



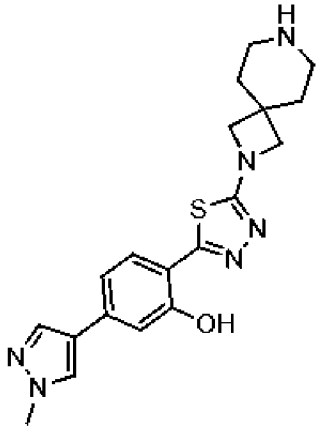
392



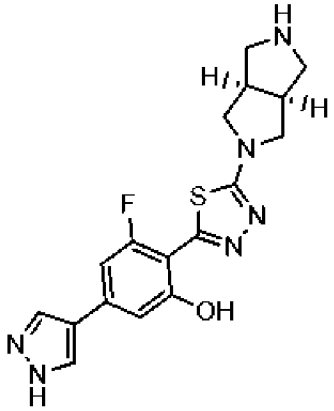
393



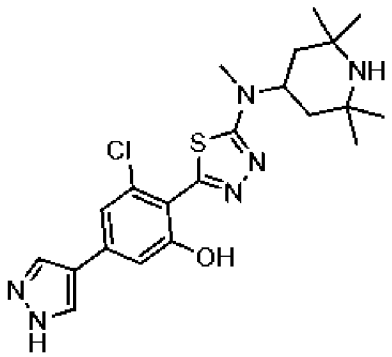
394



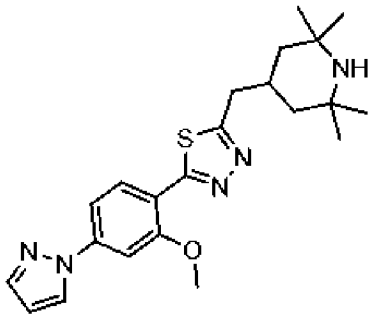
395



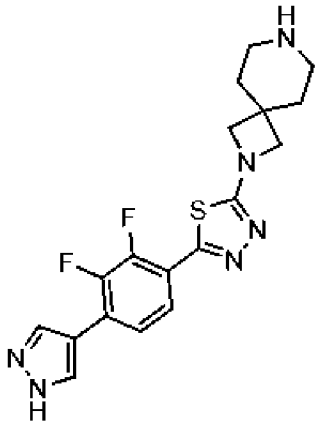
396



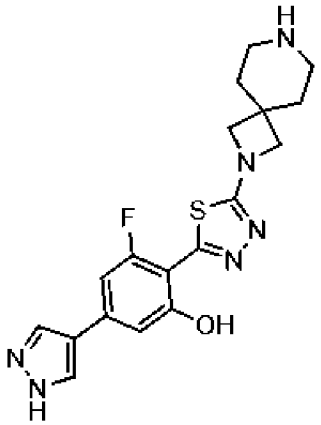
397



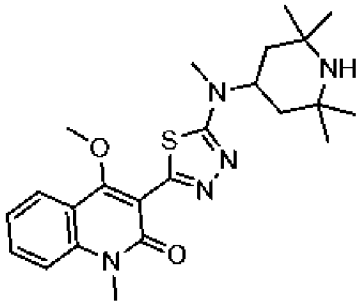
398



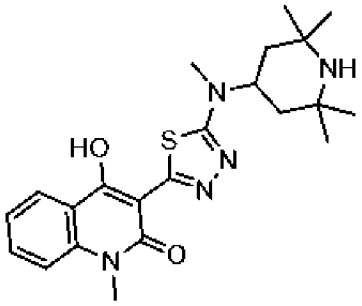
399



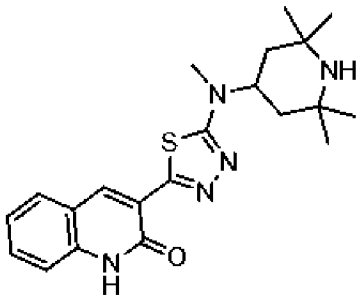
400



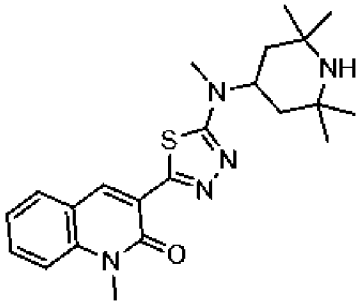
401



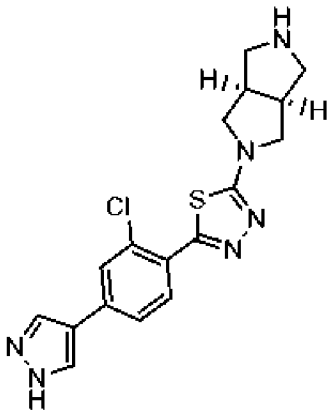
402



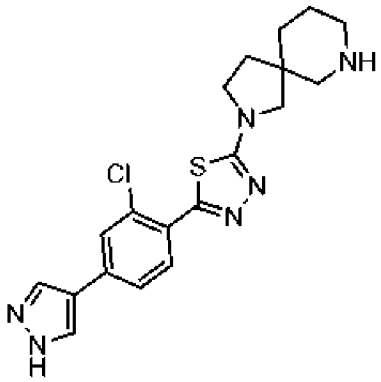
403



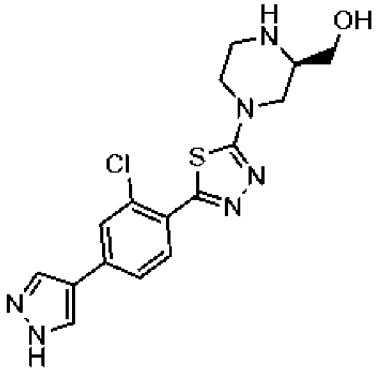
404



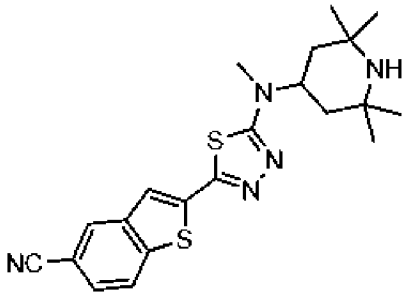
405



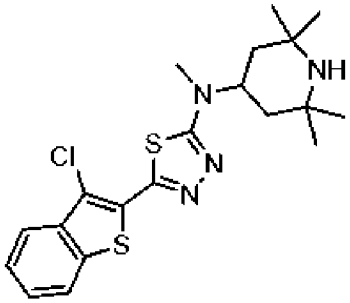
406



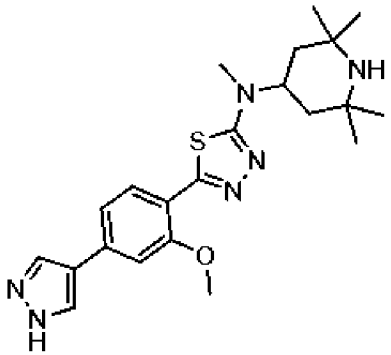
407



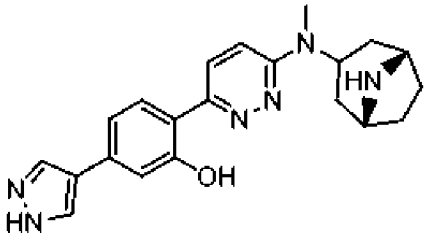
408



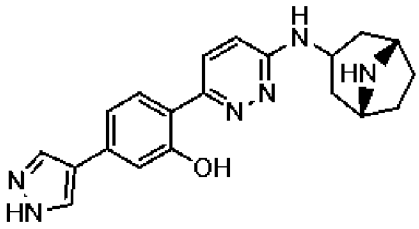
409



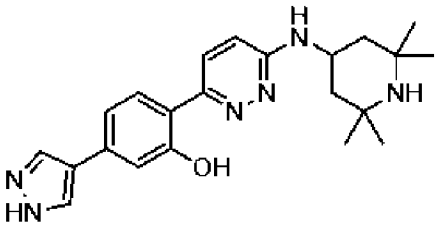
410

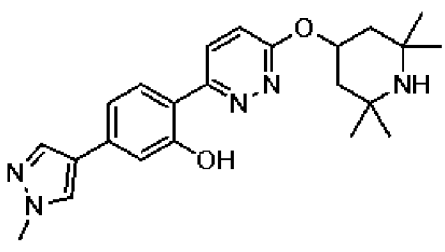


411

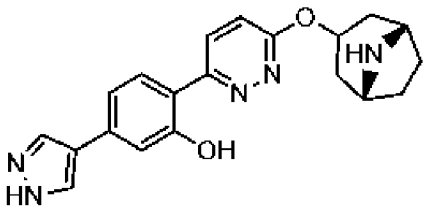


412

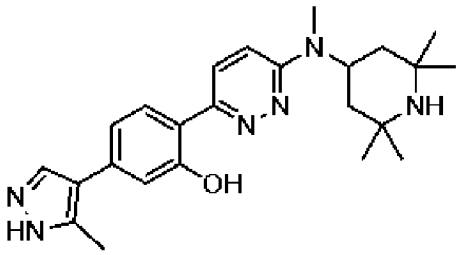




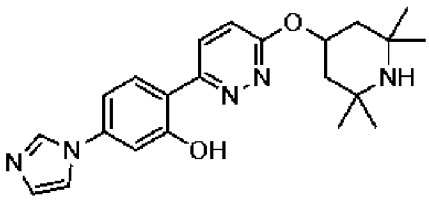
413



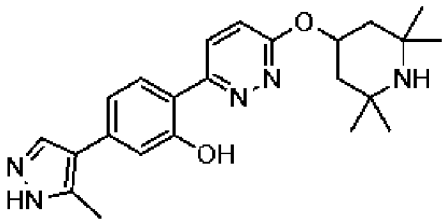
414



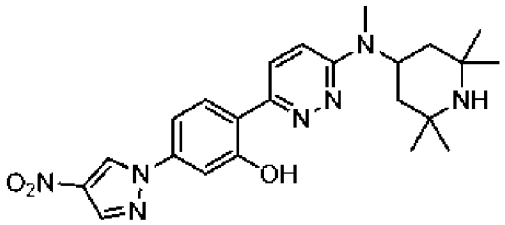
415



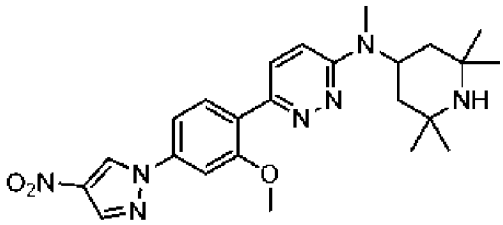
416



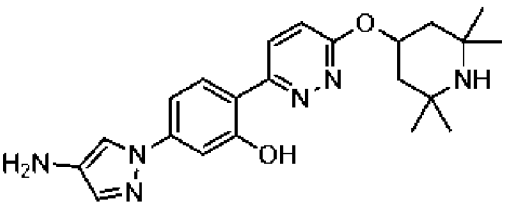
417



418



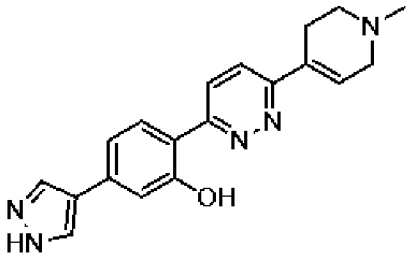
419



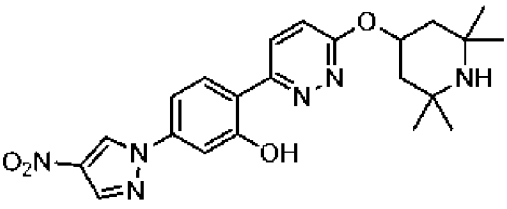
420

421

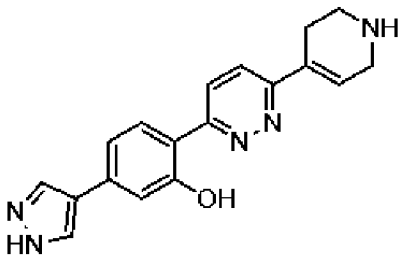
422

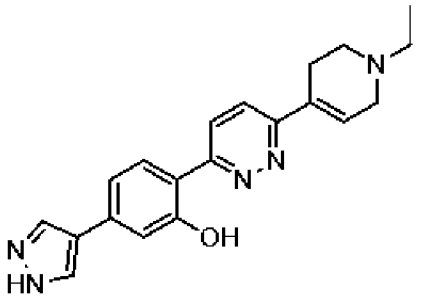


423

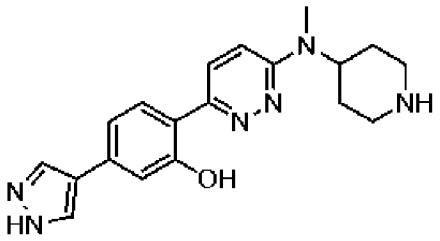


424

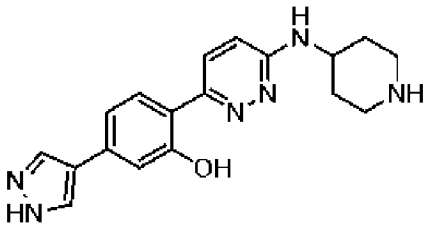




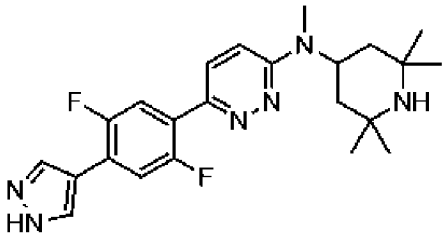
425



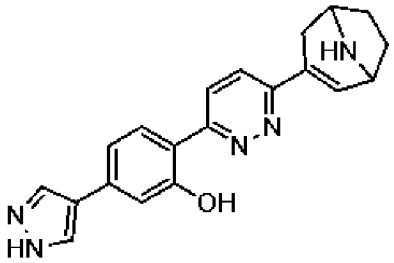
426



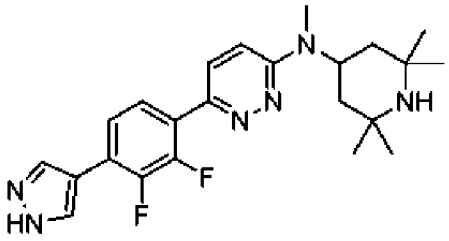
427



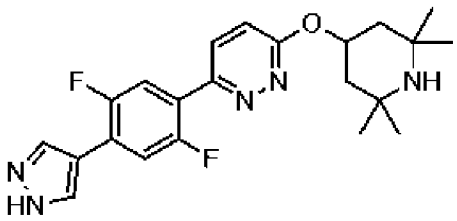
428



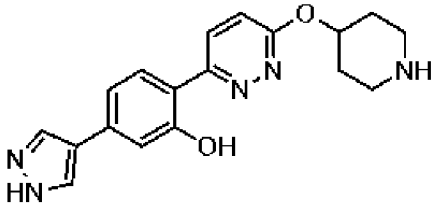
429



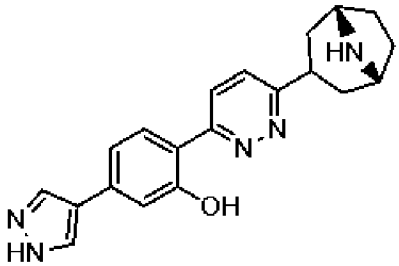
430



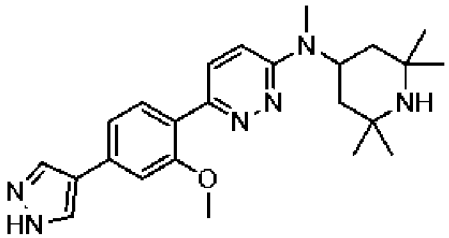
431



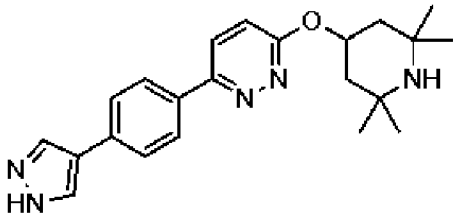
432

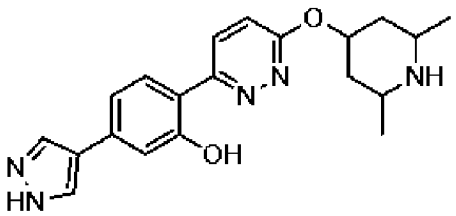


433

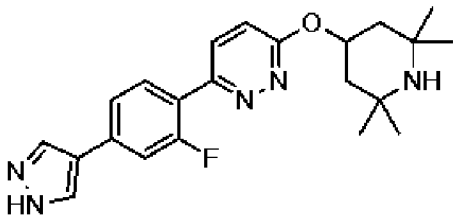


434

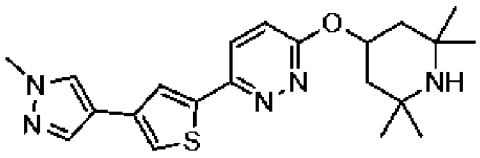




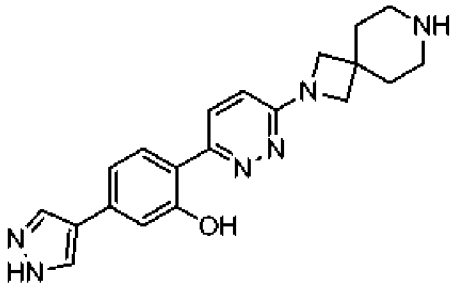
435



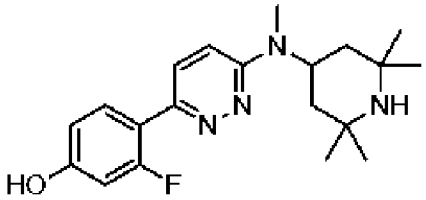
436



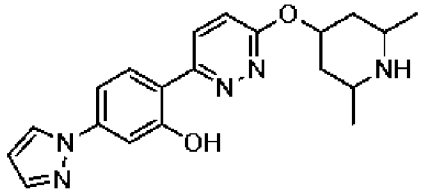
437



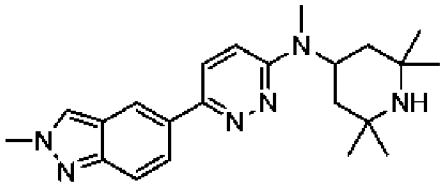
438



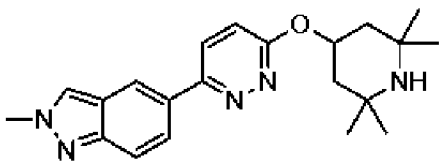
439



440



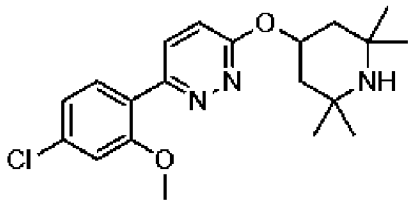
441



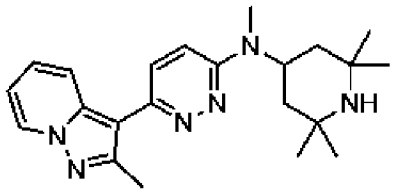
442

443

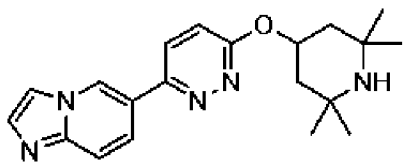
444



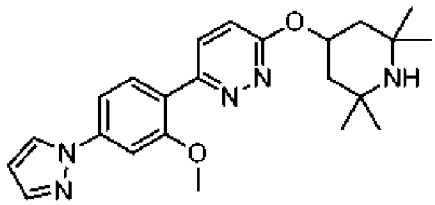
445



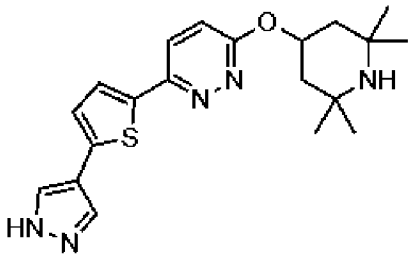
446

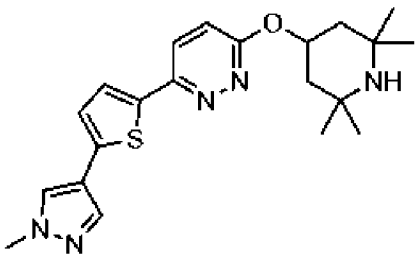


447

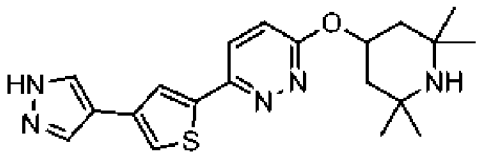


448

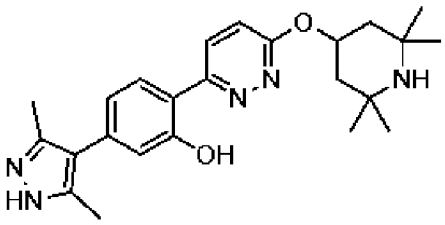




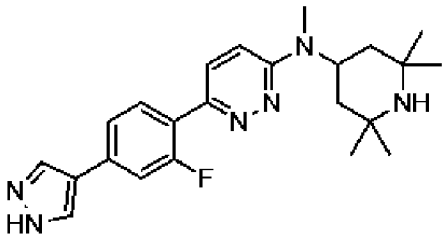
449



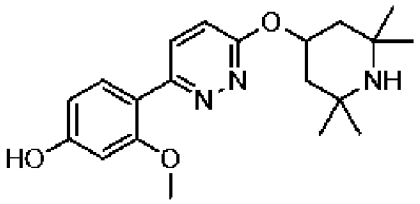
450



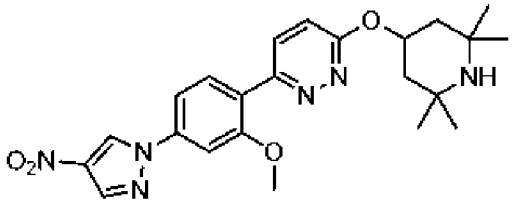
451



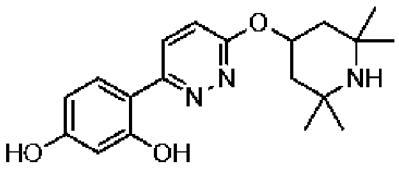
452



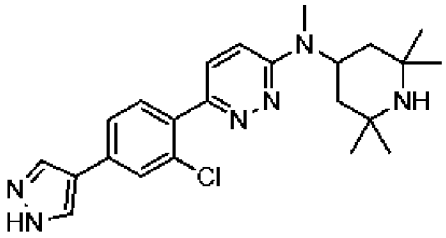
453



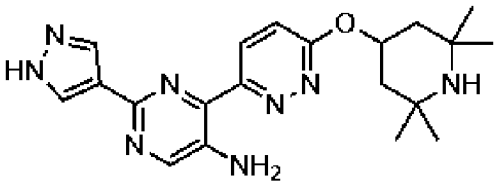
454



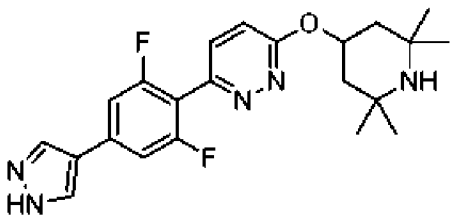
455



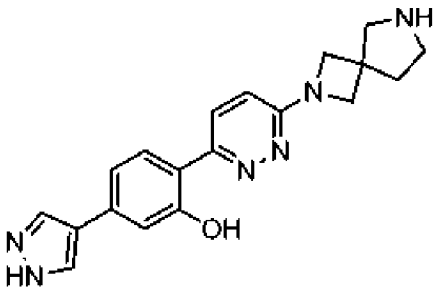
456



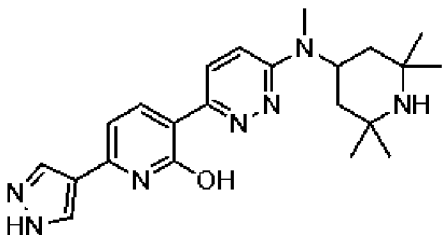
457



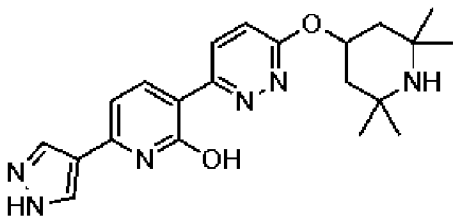
458



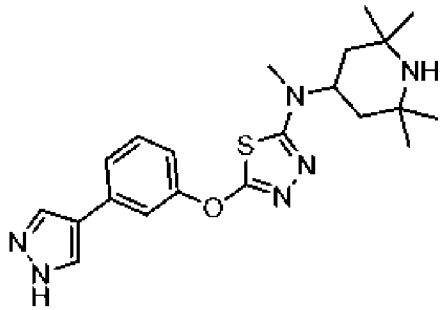
459



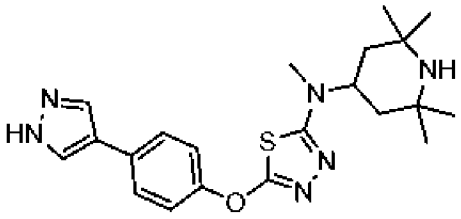
460



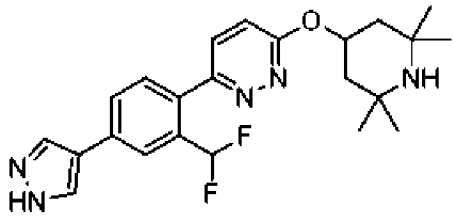
461



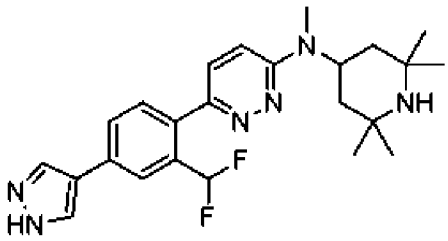
462



463



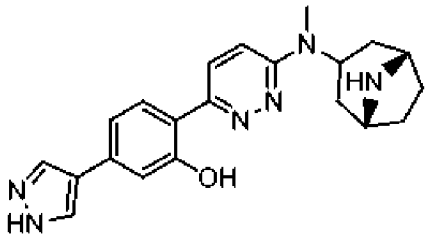
464



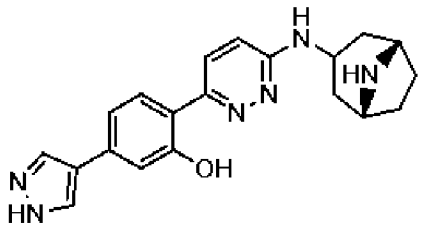
465

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

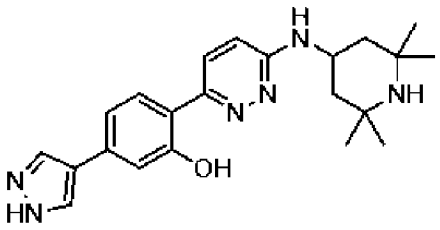
В другом аспекте соединением формулы (I), используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соединение, выбранное из группы, состоящей из:



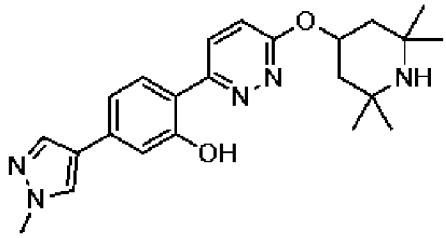
411



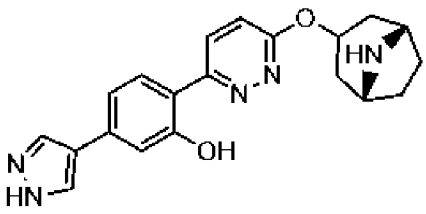
412



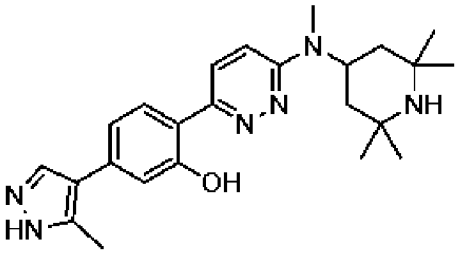
413



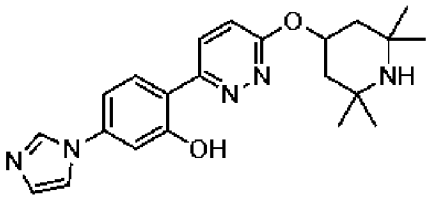
414



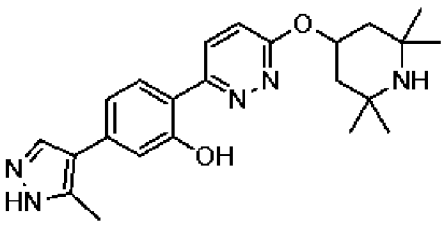
415



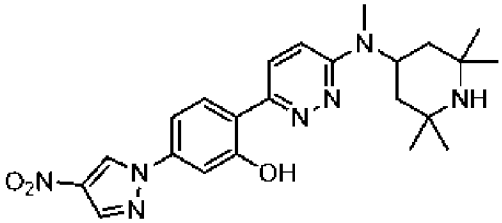
416



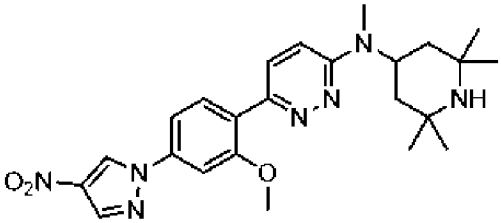
417



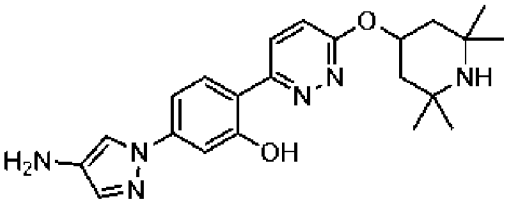
418



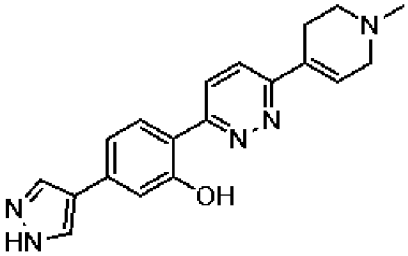
419



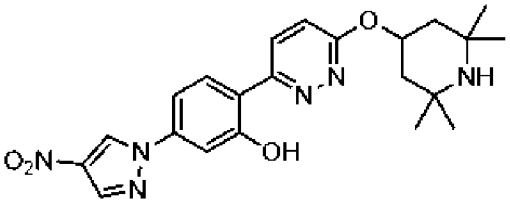
420



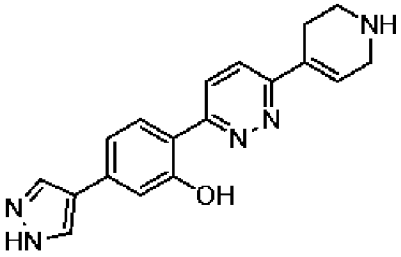
421



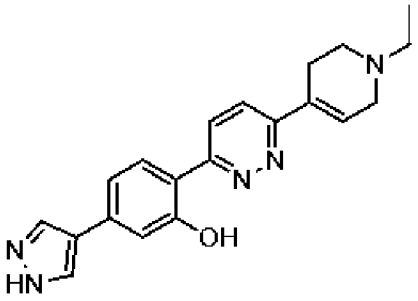
422

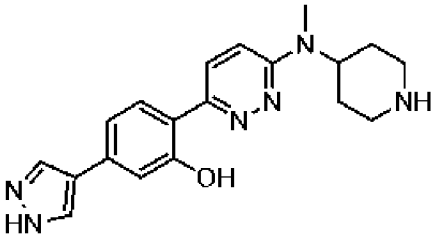


423

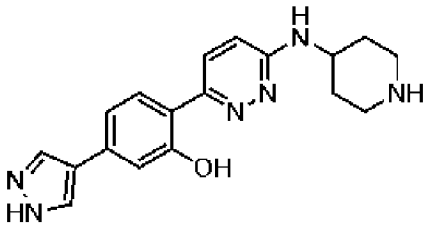


424

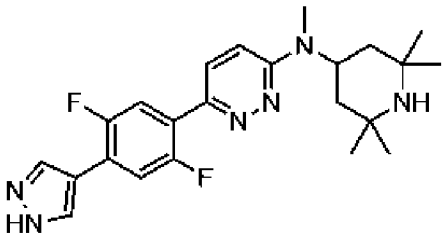




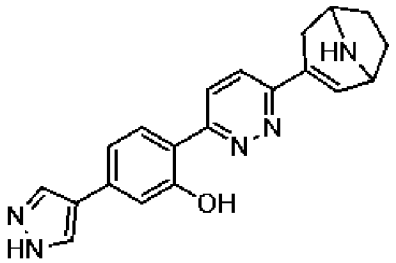
425



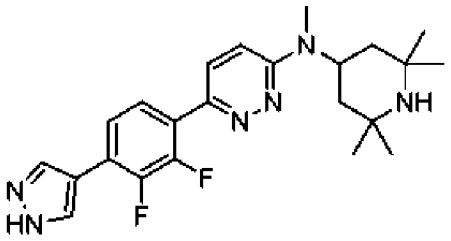
426



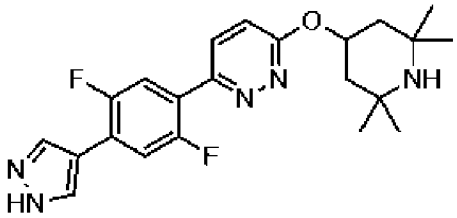
427



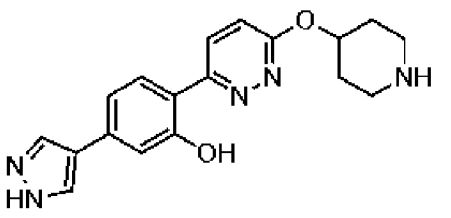
428



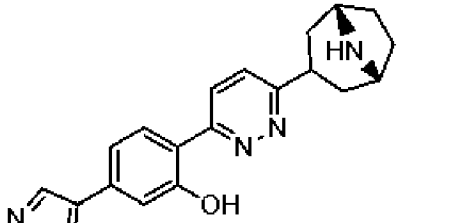
429



430



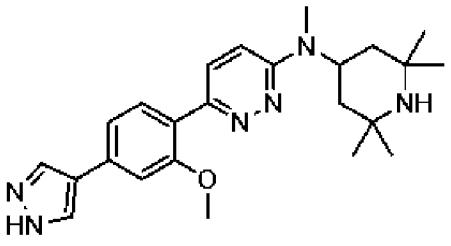
431



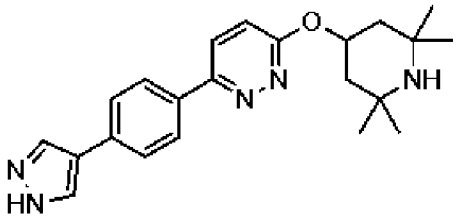
432

433

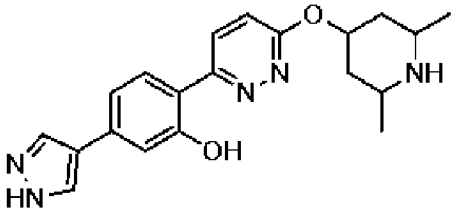
434



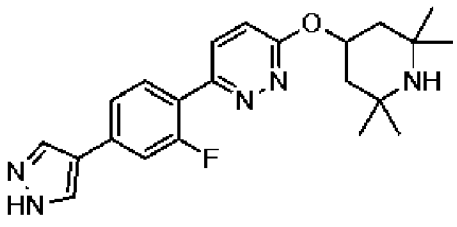
435



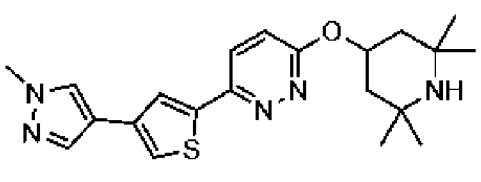
436

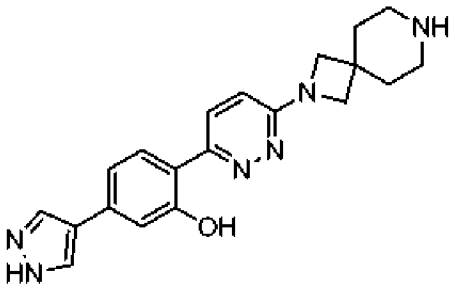


437

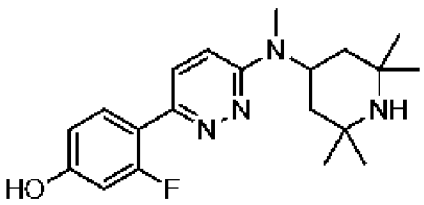


438

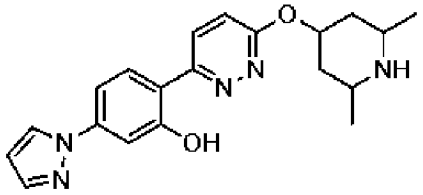




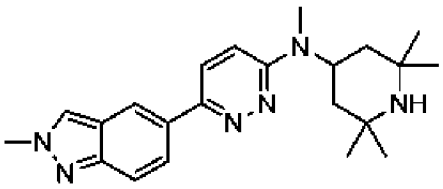
439



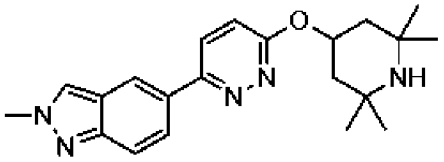
440



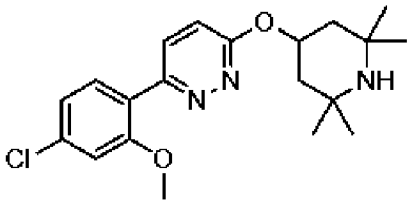
441



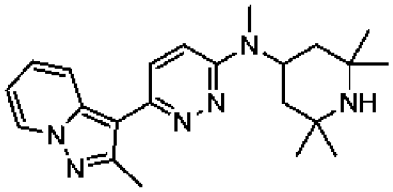
442



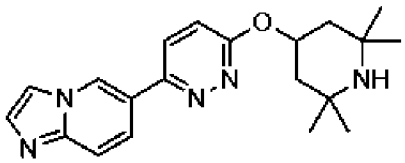
443



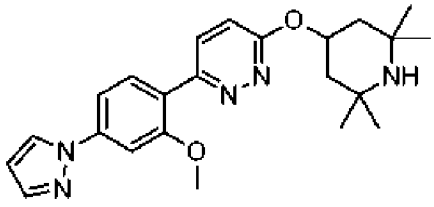
444



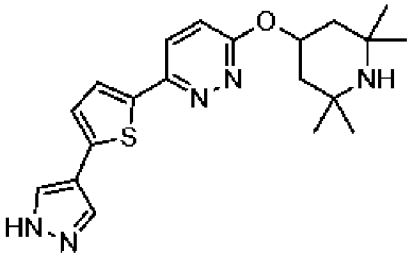
445



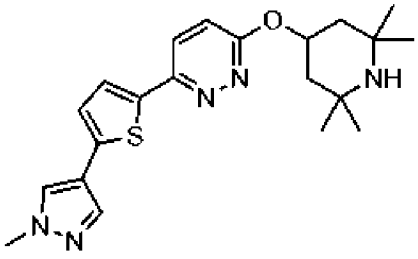
446



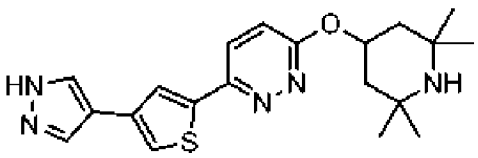
447



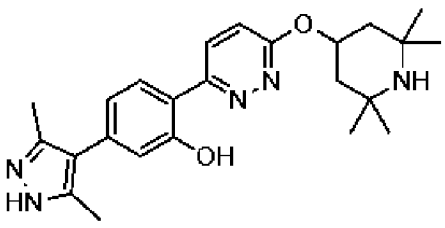
448



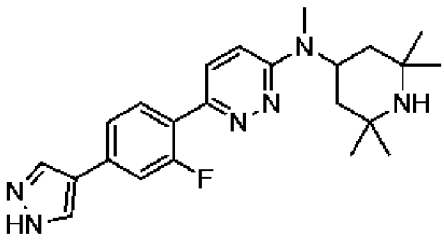
449



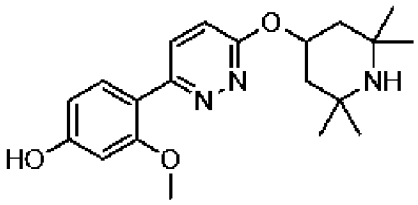
450



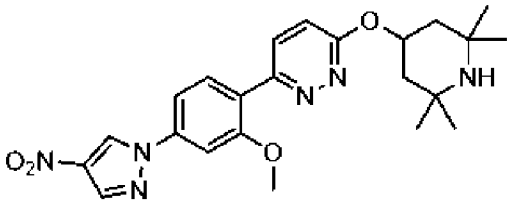
451



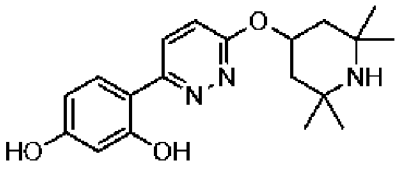
452



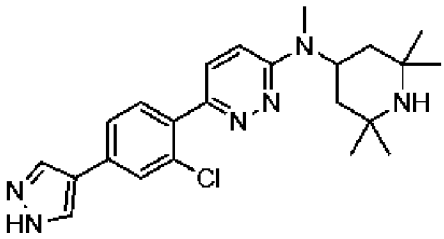
453



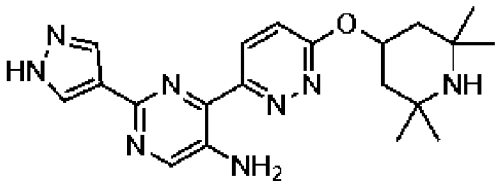
454



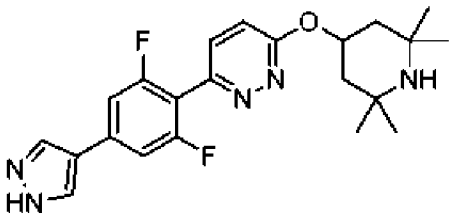
455



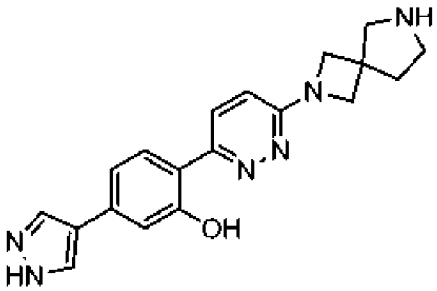
456



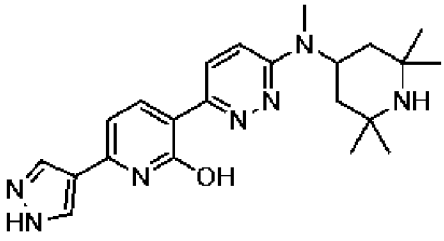
457



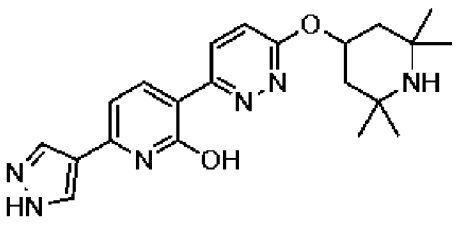
458



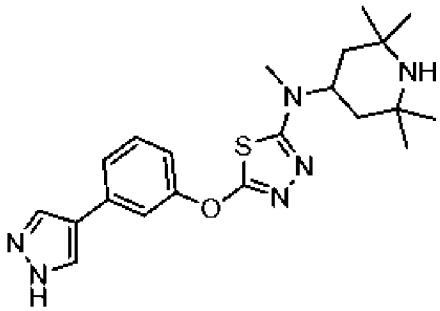
459



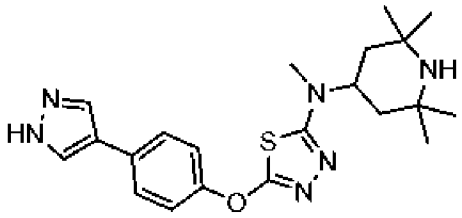
460



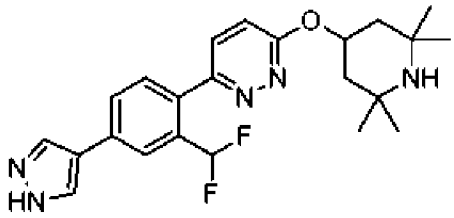
461



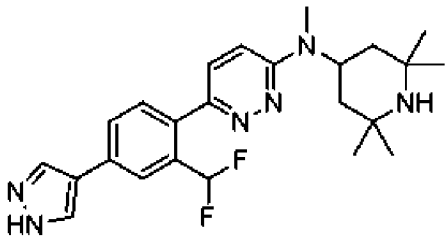
462



463



464



465

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте соединением формулы (I) или его формой, используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соединение формулы (I) или его форма (причем номер соединения (#[1]) указывает, что была выделена форма соли), выбранная из группы, состоящей из:

Cpd	Название
1	6-(нафтален-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
2	6-(бензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
3	2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-амино)-пиридазин-3-ил)фенол
4	2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензо[b]-тиофен-5-карбонитрил
5	6-(хинолин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
6	3-(бензо[b]-тиофен-2-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-окси)пиридазин
7	2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)фенол
8	6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
9	6-(бензо[b]-тиофен-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
10	7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолине
11	6-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолине
12	N-метил-6-(хинолин-7-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-

	амин
13	N-метил-6-(хинолин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
14	6-(изохинолин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
15	6-(изохинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
16	6-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил-пиридазин-3-ил)-метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амин
17	N-метил-6-(6-фенилпиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
18	6-(6-(1H-пиррол-1-ил)пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
19	6-(6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
20	метил-(6-хиноксалин-2-ил-пиридазин-3-ил)-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амин
21	метил-(6-хинолин-3-ил-пиридазин-3-ил)-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амин
22	N-метил-6-(фталазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
23	6-(бензо[c][1,2,5]окса-диазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
24	6-(бензо[d]тиазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
25	6-(2-метилбензо-[d]оксазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
26	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
27	5-хлор-2-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
28	3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
29	5-хлор-2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил)фенол
30	4-гидрокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил

31	3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
32[1]	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(трифторметил)фенол
33	2-фтор-6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)фенол
34	3,5-диметокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
35	4,5-диметокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
36	5-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
37	4,5-дифтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
38	5-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
39	3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил
40	1-аллил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
41	6-(бензо[b]тиофен-2-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
42	N-аллил-3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензамид
43	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
44	5-(5-метил-оксазол-2-ил)-2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)фенол
45	5-(4-гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
46	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
47	5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
48	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-

	пиразол-4-ил)фенол
49	5-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
50	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-(2-морфолино-этил)-1H-пиразол-4-ил)фенол
51	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
52	5-(5-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
53[1]	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол
54	2-((6-((2-гидрокси-этил)-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)-5-пиразол-1-ил)фенол
55	2-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
56	2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
57	2-(6-((-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
58	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(пирролидин-3-ил-окси)пиридазин-3-ил)фенол
59	2-(6-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
60	(5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(пирролидин-3-илметокси)пиридазин-3-ил)фенол
61	2-(6-((3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
62	2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметил-пиперидин-4-ил-окси)-пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
63	5-1H-пиразол-1-ил-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-окси)-пиридазин-3-ил)фенол
64	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенол
65[1]	2-(6-пиперазин-1-ил-пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
66	3-(6-(азетидин-3-иламино)-пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
67	2-(6-(азетидин-3-иламино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
68	2-(6-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
69	2-(6-(7-метил-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-

	ил)фенол
70	2-(6-(1,4-диазепан-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
71	2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
72	2-(6-(3,6-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
73	2-(6-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
74	2-(6-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
75	2-(6-(1,7-диазаспиро[4,4]нонан-7-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
76	2-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
77	2-(6-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
78	2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-иламино)-пиридазин-3-ил)-5-1H-пиразол-1-ил-фенол
79	2-(6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
80	2-(6-(7-(2-гидроксиэтил)-2,7-диазаспиро[4,4]-нонан-2-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
81	2-(6-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
82[1]	3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
83	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)фенол
84	2-(6-пиперидин-4-ил-пиридазин-3-ил)-5-1H-пиразол-1-ил-фенол
85	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
86[1]	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
87	3-(6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
88[1]	3-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
89[1]	3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
90	3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол

91	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
92	3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
93	трет-бутил (3-((7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ил)окси)пропил)карбамат
94	7-(3-амино-пропокси)-3-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
95	N-(3-((7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ил)окси)пропил)ацетамид
96	7-(3-гидроксипропокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
97	7-(3-метоксипропокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
98	7-(2-морфолиноэтокси)-3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
99	3-(6-(пиперидин-4-илметил)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
100	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)пиридазин-3-ил)фенол
101	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6-триметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
102	2-(6-((6S)-6-((S)-1-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
103	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2-нафтонитрил
104	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(пиперидинилметил)нафтален-2-ол
105	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(пирролидинилметил)нафтален-2-ол
106	1-бром-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
107	1-хлор-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
108	7-метокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-

	ил)нафтален-2-ол
109	7-метокси-3-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
110	7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
111	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)нафтален-2-ол
112	7-(дифторметил)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
113	7-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)окси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
114	7-(3-гидрокси-3-метилбутокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
115	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)бензен-1,3-диол
116	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
117	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенол
118	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенол
119	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенол
120	4-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметокси)фенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
121	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол
122	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенол
123	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(пиридин-3-ил)фенол
124	5-(1-циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
125	3’,5-диметокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-

	ил)амино)пиридазин-3-ил)-(1,1'-бифенил)-3-ол
126	3-(бензилокси)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
127	3-этокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
128	3-(циклопропилметокси)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
129	2-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ол
130	5-хлор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
131	5-(1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
132	3-гидрокси-4-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил
133	2-(6-((2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
134	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
135	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-a]пиридин-3-ил)фенол
136	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-a]пиразин-3-ил)фенол
137	4-(1Н-индол-2-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
138	4-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
139	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1Н-пиразол-3-ил)фенол
140	4-(4-гидрокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2-ол
141	4-(4-гидрокси-3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
142	4-(4-гидрокси-3-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-

	ил)фенил)пиридин-2-ол
143	5-(1H-индазол-7-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
144	4-хлор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
145	4-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
146	5-фтор-4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
147	5-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенол
148	5-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-5-ил)фенол
149	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он
150	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-1,4-дигидроинден[1,2-c]-1H-пиразол-7-ол
151[1]	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он оксим
152	5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1,6-диол
153[1]	2-амино-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-8H-инден[1,2-d]тиазол-5-ол
154[1]	9-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-a]изохинолин-8-ол
155	4-гидрокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензамид
156	4-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
157	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)пиридазин-3-ил)фенол
158	6-(3-(бензилокси)изохинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
159	6-(1-(бензилокси)изохинолин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-

	ил)пиридазин-3-амин
160[1]	3-фтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
161[1]	4-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2(1H)-он
162[1]	4-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
163[1]	5-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
164[1]	3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенол
165[1]	5-хлор-3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
166[1]	3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
167[1]	3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
168	5-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
169	5-(3-гидрокси-4-(6-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2-ол
170	4-(3-гидрокси-4-(6-метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2-ол
171	5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
172	5-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ол
173	5-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
174	4-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
175	5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
176	4-(3-гидрокси-4-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-

	ил)фенил)пиридин-2-ол
177	5-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
178	4-(3-гидрокси-4-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
179	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(пиримидин-5-ил)фенол
180	5-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-3-ол
181	1-циклопропил-4-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2(1H)-он
182	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенол
183	5-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
184	5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
185	5-(имидазо[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
186	5-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
187	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фенол
188	5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
189	5-(1H-имидазол-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
190	5-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
191	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)фенол
192	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)фенол
193	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-

	метил-1H-имидазол-4-ил)фенол
194	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенол
195	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(4-нитро-1H-имидазол-2-ил)фенол
196	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)фенол
197	5-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
198	1-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
199	2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-гидроксиэтил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
200	2-(6-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
201	2-(6-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
202	4-(3-гидрокси-4-(6-(5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
203	4-(3-гидрокси-4-(6-((3aR,6aR)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
204	2-(6-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
205	4-(4-(6-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридазин-3-ил)-3-гидроксифенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
206	2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)фенол
207	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
208	6-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
209	6-(6-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
210	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
211	7-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-

	ил)изохинолин-6-ол
212	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
213	7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
214	7-(6-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
215	1-циклопропил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
216	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1,6-диол
217	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбонитрил
218	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-7-ол
219	8-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
220	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
221	2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
222	3-хлор-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
223	3-бром-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
224	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-3-карбонитрил
225	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хинолин-7-ол
2261	3-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
227	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-3,7-диол
228	3-этил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол

229	3-изопропил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
230	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2(1H)-он
2311	7-гидрокси-1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2(1H)-он
232	4-метокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
233	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ол
234	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-морфолинохинолин-7-ол
235	4-(диметиламино)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
236	4-этокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
237	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-7-ол
2381	4-метокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
2391	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
240	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-7-ол
241	3-хлор-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
242	3-бром-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
243	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
244	5-бром-3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
245	6-гидрокси-1-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-4(1H)-он

246	2,3-диметил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
247	2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
248	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
249	4-метокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
250	4-(азетидин-1-ил)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
251	7-гидрокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолон-4-карбонитрил
252	4-циклопропил-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-хинолин-7-ол
253	4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
254[1]	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-7-ол
255	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(оксетан-3-ил)хинолин-7-ол
256[1]	4-(диметиламино)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-хинолин-7-ол
257	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-4(1H)-он
258	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-7-ол
259	7-гидрокси-1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он
260	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-7-ол
261	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбонитрил
262	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил

263	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
264	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбоксамид
265	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид
266	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид
267	метил 6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксилат
268	6-гидрокси-7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
269	7-гидрокси-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
270	7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
271	7-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
272	1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-7-ол
273	1-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
274	1,3-диметил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
275	7-гидрокси-3-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбонитрил
276	1-амино-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
277	7-гидрокси-1,3-диметил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион
278	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он
279	2-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2H-индазол-6-ол
280	1-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-1H-индазол-6-ол
281[1]	6-гидрокси-2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-он

282	2-этил-6-гидрокси-7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-он
283	1-этокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
284	7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолин-1,6-диол
285	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)-3-фенилизохинолин-6-ол
286	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
287	3-циклопропил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
288	3-изопропил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
289	3-пропил-7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
290	3-изопропил-7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
291	3-метил-7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
292	6-(3-(бензилокси)изохинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
293	3-хлор-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
294	3-изопропил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
295	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
296	4-хлор-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
297	4-хлор-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
300	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
301	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-

	тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
302	6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтален-2-ол
303	5-(2-метоксихинолин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
304	5-(3-метокси-нафтален-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
305	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
306	5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
307	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
308	4-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
309	5-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол
310	5-(3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
311	N-метил-5-(2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
312	1-метил-4-(4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-он
313	5-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
314	5-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
315	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4, -тиадиозол-2-ил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
316	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4, -тиадиозол-2-ил-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
317	5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
318	4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-

	тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
319	5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол
320	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтален-2,7-диол
321	3-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтален-2,7-диол
322[1]	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтален-2-ол
323	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-ол
324	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол
325	5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
326	3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
327	5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
328	3-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метилоксазол-2-ил)фенол
329	2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол
330	2-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
331	5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
332	6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-7-ол
333	3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил
334	3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил
335	метил-3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоат

336	5-(2-метокси-4-(3-(метиламино)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
337	7-метокси-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-карбонитрил
338	4-(3-метокси-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
339	4-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
340	5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
341	5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-a]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
3421	N-метил-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
343	2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси-1,3,4-тиадиазол
344	5-(2-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
345	5-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
346	5-(2-фтор-4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
347	5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
348	5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
349	5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
350	5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
351	5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
352	5-(2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

353	2-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
354	5-(2-хлор-5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
355	5-(3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
356	5-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
357	5-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
358	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,5-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
359	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,3-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
360	4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(трифторметокси)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
361	5-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
362	2-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
363	5-(2,3-дифтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
364	6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-он
365	5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
366	5-(2-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
367	5-(2-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
368	5-(2-хлор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
369	5-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

370	2-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
371	5-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
372	5-(2-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
373	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
374	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
375	5-(2-метокси-4-(пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
376	5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
377	5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
378	5-(2-метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
379	2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
380	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
381	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aR)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
382	1-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)морфолин-2-ил)-N, N-диметилmethanамин
383	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2-метил-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-ил)-1,3,4-тиадиазол
384	2-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
385	2-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,6-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол
386	2-(2-метокси-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол

387	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
388	5-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2(1H)-он
389	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(3-(метиламино)-1H-пиразол-1-ил)фенол
390	3-фтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
391	3,4-дифтор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
392	6-гидрокси-5-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он
393	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
394	2-(5-(2,6-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
395	2-(5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
3961	3-фтор-2-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
397	3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
398	2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол
399	2-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол
400	2-(5-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
401	4-метокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он
402	4-гидрокси-1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он
403	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он

404	1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он
405[1]	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
406[1]	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол
407[1]	(R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол
408	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрил
409	5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
410	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
411[1]	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
412[1]	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
413[1]	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
414	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
415[1]	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
416	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
417	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
418	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
419[1]	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенол
420	6-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин

421	5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
422[1]	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
423	5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
424[1]	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенол
425[1]	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
426[1]	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
427[1]	2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
428[1]	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
429[1]	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
430[1]	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
431[1]	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
432	2-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
433[1]	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
434[1]	6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
435	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
436[1]	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
437[1]	3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
438	3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
439[1]	2-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол

440	3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
441	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
442	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
443	2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-2H-индазол
444	3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
445	N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
446	6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиридине
447	3-[2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
448[1]	3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
449	3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
450[1]	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
451	5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
452	6-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
453	3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
454	3-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
455	4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}бензен-1,3-диол
456[1]	6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
457	2-(1H-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиримидин-5-амин

458[1]	3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
459	2-[6-(2,6-диазаспиро[3,4]окт-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
460[1]	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ол
461	6-(1H-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиридин-2-ол
462[1]	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин
463[1]	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин
464[1]	3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин и
465[1]	6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте соединением формулы (I) или его формой, используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соединение, выбранное из группы, состоящей из:

Cpd	Название
411[1]	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
412[1]	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
413[1]	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
414	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
415[1]	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
416	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
417	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-

	3-ил}фенол
418	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
419[1]	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенол
420	6-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
421	5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
422[1]	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
423	5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
424[1]	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенол
425[1]	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
426[1]	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
427[1]	2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
428[1]	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
429[1]	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
430[1]	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
431[1]	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
432	2-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
433[1]	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
434[1]	6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
435	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин

436[1]	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
437[1]	3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
438	3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
439[1]	2-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
440	3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
441	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
442	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
443	2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-2H-индазол
444	3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
445	N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
446	6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиридине
447	3-[2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
448[1]	3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
449	3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
450[1]	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
451	5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
452	6-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
453	3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол

454	3-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
455	4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}бензен-1,3-диол
456[1]	6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
457	2-(1H-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиримидин-5-амин
458[1]	3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
459	2-[6-(2,6-диазаспиро[3,4]окт-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
460[1]	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ол
461	6-(1H-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиридин-2-ол
462[1]	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин
463[1]	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин
464[1]	3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин и
465[1]	6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте соединением формулы (I) или его формой, используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соль соединения, выбранная из группы, состоящей из:

Cpd	Название
32	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(трифторметил)фенол гидрохлорид
53	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол гидрохлорид
65	2-(6-пиперазин-1-ил-пиридазин-3-ил)-5-1H-пиразол-1-ил-фенол гидрохлорид
82	3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол трифторацетат

86	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол трифторацетат
88	3-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол трифторацетат
89	3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол трифторацетат
151	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он оксим гидрохлорид
153	2-амино-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-8H-инден[1,2-d]тиазол-5-ол гидрохлорид
154	9-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-a]изохинолин-8-ол гидрохлорид
160	3-фтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол гидрохлорид
161	4-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2(1H)-он гидрохлорид
162	4-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он гидрохлорид
163	5-(3-фтор-5-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он гидрохлорид
164	3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенол гидрохлорид
165	5-хлор-3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол гидрохлорид
166	3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
167	3-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
226	3-(1H-имидазол-1-ил)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол гидрохлорид
227	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-3,7-диол формат
231	7-гидрокси-1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2(1H)-он гидрохлорид
238	4-метокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-

	ил)хинолин-6-ол формат
239	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол гидрохлорид
254	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-7-ол формат
256	4-(диметиламино)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-хинолин-7-ол формат
281	6-гидрокси-2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид
322	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтален-2-ол гидробромид
342	N-метил-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин гидрохлорид
396	3-фтор-2-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид
405	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол гидрохлорид
406	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол гидрохлорид
407	(R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол гидрохлорид
411	2-{6-[8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
412	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
413	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол гидрохлорид
415	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
419	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенол дигидрохлорид
422	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
424	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенол

	тригидрохлорид
425	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
426	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
427	2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
428	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорид
429	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
430	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
431	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин тригидрохлорид
433	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
434	6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
436	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
437	3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
439	2-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
448	3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
450	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
456	6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорид
458	3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин тригидрохлорид
460	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-

	пиразол-4-ил)пиридин-2-ол гидрохлорид
462	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)феноксиl-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
463	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)феноксиl-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
464	3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид и
465	6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид

причем форму соли соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В другом аспекте соединением формулы (I), используемым в способе, раскрытом в данном документе, является соль соединения, выбранная из группы, состоящей из:

Cpd	Название
411	2-{6-[8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
412	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
413	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол гидрохлорид
415	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
419	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенол дигидрохлорид
422	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
424	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенол тригидрохлорид
425	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
426	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
427	2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид

428	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорид
429	2-[6-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
430	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
431	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин тригидрохлорид
433	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид
434	6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
436	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид
437	3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
439	2-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
448	3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
450	3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид
456	6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорид
458	3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин тригидрохлорид
460	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ол гидрохлорид
462	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)феноксы]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
463	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)феноксы]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
464	3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин гидрохлорид и

465	6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид

причем форму соли соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

Терминология

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил» в целом относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырех атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи, включая, без ограничения, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и тому подобное. В некоторых аспектах C_{1-4}алкил включает C_{1-3}алкил, C_{1-2}алкил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, радикал C_{1-4}алкил необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{2-6}алкенил» в целом относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до пяти атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи и одну или более углерод-углеродных двойных связей в ней, включая, без ограничения, этенил, аллил, пропенил и тому подобное. В некоторых аспектах C2-6алкенил включает C_{2-4}алкенил, C2-3алкенил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, радикал C_{2-6}алкенил необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкокси» в целом относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырех атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи формулы: -O-C_{1-4}алкил, включая, без ограничения, метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное. В некоторых аспектах C_{1-4}алкокси включает C_{1-3}алкокси, C_{1-2}алкокси и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, радикал C_{1-4}алкокси необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{3-14}циклоалкил» в целом относится к насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1H-инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тому подобное. В некоторых аспектах C_{3-14}циклоалкил включает C_{3-10}циклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{5-8}циклоалкил, C_{9-10}циклоалкил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, радикал C_{3-14}циклоалкил необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{3-14}циклоалкенил» в целом относится к частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, имеющему одну или более химически стабильных углерод-углеродных двойных связей в нем, включая, без ограничения, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и тому

подобное. В некоторых аспектах C_{3-14}циклоалкенил включает C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-8}циклоалкенил, C_{5-8}циклоалкенил, C_{3-10}циклоалкенил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, радикал C_{3-14}циклоалкенил необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «арил» в целом относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структурой из атомов углерода, включая, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, арильный радикал необязательно может быть замещен.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил» в целом относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структурой из атомов углерода, в которой кольцевые элементы с одним или более атомами углерода были заменены, где это позволяет структурная стабильность, одним или более гетероатомами, такими как атом O, S или N, включая, без ограничения, фуранил, тиенил (называемый также тиофенил), пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиранил, тиопиранил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, 9H-пуринил, хиноксалинил, изоиндолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, акридинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил, имидазо[5,1-a]изохинолинил, 1,4-дигидроинден[1,2-c]-1H-пиразолил, 2,3-дигидро-1H-инден-1-он, 2,3-дигидро-1H-инденил, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, 5,6-дигидроимидазо[5,1-a]изохинолинил, 8H-инден[1,2-d]тиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазолил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, хинолин-2(1H)-он, хиназолин-4(1H)-он, хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, бензо-[d]оксазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, гетероарильный радикал необязательно может быть замещен на кольцевой элемент с атомами углерода или азота.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероциклил» в целом относится к радикалу с насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой структурой из атомов углерода, в котором кольцевые элементы с одним или более атомами углерода были заменены, где это позволяет структурная стабильность, гетероатомом, таким как атом O, S или N, включая, без ограничения, оксиранил, оксетанил, азетидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротиенил, тетрагидротиенил, пирролинил, пирролидинил, дигидропиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, дигидроимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, дигидро-2H-пиранил, дигидро-пиридинил, тетрагидро-пиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, гексагидро-пиридинил, дигидро-пиримидинил, тетрагидро-

пиримидинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинил, дигидро-пиразинил, тетрагидро-пиразинил, дигидро-пиридазинил, тетрагидро-пиридазинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидро-триазинил, тетрагидро-триазинил, гексагидро-триазинил, 1,4-диазепанил, дигидро-индолил, индолинил, тетрагидро-индолил, дигидро-индазолил, тетрагидро-индазолил, дигидро-изоиндолил, дигидро-бензофуранил, тетрагидро-бензофуранил, дигидро-бензотиенил, тетрагидро-бензотиенил, дигидро-бензимидазолил, тетрагидро-бензимидазолил, дигидро-бензооксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, тетрагидро-бензооксазолил, дигидро-бензооксазинил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинил, тетрагидро-бензооксазинил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксанил, дигидро-пуринил, тетрагидро-пуринил, дигидро-хинолинил, тетрагидро-хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидро-изохинолинил, 3,4-дигидроизохинолин-(1H)-ил, тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, дигидро-хиназолинил, тетрагидро-хиназолинил, дигидро-хиноксалинил, тетрагидро-хиноксалинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, 1,3-диоксоланил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 4,5-дигидро-1H-имидазолил, тетрагидро-2H-пиранил, гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(2H)-ил (4aR,7aS)-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(4aH)-ил, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил (цис)-октагидроциклопента[c]пирролил, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ил (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ил (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ил, 5H-пирроло[3,4-b]пиридин-(7H)-ил, 5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинил, тетрагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-(2H,7H,7aH)-ил, гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-(2H)-ил (4aR,7aR)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-(2H)-ил, октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинил, 2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазолил, 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-a]индолил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]индолил (3aR,6aR)-гексагидроциклопента[c]пиррол-(1H)-ил (3aR,4R,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-(1H)-ил (3aR,4S,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-(1H)-ил (3aR,5r,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-(1H)-ил, 1,3-дигидро-2H-изоиндолил, октагидро-2H-изоиндолил (3aS)-1,3,3a,4,5,6-гексагидро-2H-изоиндолил (3aR,4R,7aS)-1H-изоиндол-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил (3aR,7aS)-октагидро-2H-изоиндолил (3aR,4R,7aS)-октагидро-2H-изоиндолил (3aR,4S,7aS)-октагидро-2H-изоиндолил, 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептанил, 2-азабицикло[2,2,1]гептенил, 3-азабицикло[3,1,0]гексанил, 3,6-диазабицикло[3,1,0]гексанил (1R,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексанил (1S,5R)-3-азабицикло[3,2,0]гептанил, 5-азаспиро[2,4]гептанил, 2,6-диазаспиро[3,3]гептанил, 2,5-диазаспиро[3,4]октанил, 2,6-диазаспиро[3,4]октанил, 2,7-диазаспиро[3,5]нонанил, 2,7-диазаспиро[4,4]нонанил, 2-азаспиро[4,5]деканил, 2,8-диазаспиро[4,5]деканил, 3,6-диазабицикло[3,2,1]октил, 1,4-дигидроинден[1,2-c]пиразолил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидрохинолинил, 8H-инден[1,2-d]тиазолил, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинил, пиридин-2(1H)-он (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октил, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енил и тому подобное. где это позволяют доступные валентности, гетероциклильный радикал необязательно может быть замещен на кольцевой элемент с атомами углерода или азота.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{2-4}алкенил-амино-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-NH-C_{2-4}алкенил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкокси-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-O-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкокси-карбонил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C(=O)-O-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-NH-C(=O)-O-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «(C_{1-4}алкил)$_2$-амино» относится к радикалу формулы: -N(C_{1-4}алкил)$_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-NH-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «(C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-N(C_{1-4}алкил)$_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-NH-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «(C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-N(C_{1-4}алкил)$_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-амино-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-NH-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «(C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-N(C_{1-4}алкил)$_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-C(=O)-NH-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «(C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-C(=O)-N(C_{1-4}алкил)$_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-карбонил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C(=O)-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-NH-C(=O)-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-NH-C(=O)-C_{1-4}алкил.

В рамках настоящего изобретения термин «амино» относится к радикалу формулы: $-NH_2$.

В рамках настоящего изобретения термин «амино-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-NH_2.

В рамках настоящего изобретения термин «амино-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-NH_2.

В рамках настоящего изобретения термин «амино-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-NH_2.

В рамках настоящего изобретения термин «циано» относится к радикалу формулы: -CN.

В рамках настоящего изобретения термин «C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-C_{3-7}циклоалкил.

В рамках настоящего изобретения термин «гало-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-гало, причем, где это позволяют доступные валентности, C_{1-4}алкил может быть частично или полностью замещен одним или более атомами галогена. В некоторых аспектах гало-C_{1-4}алкокси включает гало-C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси и тому подобное.

В рамках настоящего изобретения термин «гало-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-гало, причем, где это позволяют доступные валентности, C_{1-4}алкил может быть частично или полностью замещен одним или более атомами галогена. В некоторых аспектах гало-C_{1-4}алкил включает гало-C_{1-6}алкил, гало-C_{1-4}алкил и тому подобное.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил» относится к радикалу формулы: -C(=O)-NH-C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-C(=O)-NH-C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C(=O)-C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-NH-C(=O)-C_{1-4}алкил-гетероарил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероциклил-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкокси-гетероциклил.

В рамках настоящего изобретения термин «гетероциклил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-гетероциклил.

В рамках настоящего изобретения термин «гидроксил» относится к радикалу формулы: -OH.

В рамках настоящего изобретения термин «гидроксил-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -O-C_{1-4}алкил-OH, причем, где это позволяют доступные валентности, C_{1-4}алкил может быть частично или полностью замещен одним или более гидрокси радикалами.

В рамках настоящего изобретения термин «гидроксил-C_{1-4}алкил» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкил-OH, причем, где это позволяют доступные валентности, C_{1-4}алкил может быть частично или полностью замещен одним или более гидрокси радикалами.

В рамках настоящего изобретения термин «гидроксил-C_{1-4}алкил-амино» относится к радикалу формулы: -NH-C_{1-4}алкил-OH, причем, где это позволяют доступные валентности, C_{1-4}алкил может быть частично или полностью замещен одним или более гидроксильными радикалами.

В рамках настоящего изобретения термин «гидроксил-имино» относится к =NOH радикал формулы: C(=NOH).

В рамках настоящего изобретения термин «оксо» относится к радикалу формулы: C=O.

В рамках настоящего изобретения термин «фенил-C_{1-4}алкокси» относится к радикалу формулы: -C_{1-4}алкокси-фенил.

В рамках настоящего изобретения термин «заместитель» означает позиционные переменные атомов основной молекулы, которые замещены в обозначенном положении атомов с заменой одного или более атомов водорода на обозначенный атом при условии, что нормальная валентность обозначенных атомов не превышена и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. рядовой специалист в данной области должен отметить, что предполагается, что любой атом углерода, а также гетероатом с валентностями, которые кажутся неудовлетворительными, как описано или показано в данном документе, имеет достаточное количество атомов водорода, чтобы соответствовать описанным или показанным валентностям. В некоторых случаях один или более заместителей, имеющих в качестве точки присоединения двойную связь (например, «оксо» или «=O»), могут быть описаны, показаны или перечислены в данном документе внутри группы заместителей, причем в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к основной структуре формулы (I). рядовому специалисту в данной области будет понятно, что хотя показана только одинарная связь, для этих заместителей предполагается двойная связь.

В рамках настоящего изобретения термин «и тому подобное» со ссылкой на определения химических терминов, приведенных в данном документе, означает, что изменения в химических структурах, которые может ожидать специалист в данной области, включают, без ограничения, изомеры (включая структурные изомеры цепи, разветвления или позиции), гидратацию кольцевых систем (включая насыщение или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических

кольцевых структур) и все другие изменения, где это позволяют доступные валентности, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего описания, когда одна или более замещающих переменных для соединения формулы (I) или его форм охватывают функциональные группы, включенные в соединение формулы (I), каждую функциональную группу, появляющуюся в любом месте внутри раскрытого соединения, можно выбирать независимо, и при необходимости независимо и/или необязательно замещать.

В рамках настоящего изобретения термины «независимо выбранный» или «каждый выбранный» относятся к функциональным переменным в списке заместителей, которые могут встречаться более чем один раз в структуре формулы (I), схема замещения в каждом случае не зависит от схемы в любом другом случае. Кроме того, подразумевается, что использование общей замещающей переменной в любой формуле или структуре для соединения, описанного в данном документе, включает замену общего заместителя видовыми заместителями, которые включены в конкретный род, например, арил может быть заменен фенилом или нафталенилом и тому подобное, и что полученное соединение должно быть включено в объем описанных в данном документе соединений.

В рамках настоящего изобретения термины «каждый случай» или «в каждом случае, при наличии», при использовании перед таким выражением, как «…C_{3-14}циклоалкил, C_{3-14}циклоалкил-C_{1-4}алкил, арил, арил-C_{1-4}алкил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероциклил и гетероциклил-C_{1-4}алкил», предназначены для обозначения C_{3-14}циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных кольцевых систем, когда каждая присутствует либо отдельно, либо в качестве заместителя.

В рамках настоящего изобретения термин «необязательно замещенный» означает необязательное замещение указанными замещающими переменными, группами, радикалами или фрагментами.

Формы соединений

В рамках настоящего изобретения термин «форма» означает соединение формулы (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из формы его свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является его свободная кислота, свободное основание или соль.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является его соль.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является его изотополог.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является его таутомер.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, формой соединения формулы (I) является фармацевтически приемлемая форма.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его формы выделяют для использования.

В рамках настоящего изобретения термин «выделенный» означает физическое состояние соединения формулы (I) или его форм после выделения и/или очистки из процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или естественного источника или их комбинации согласно процессу или процессам выделения или очистки, описанным в данном документе или которые хорошо известны специалисту (например, хроматография, перекристаллизация и тому подобное) с достаточной чистотой для получения характеристики стандартными аналитическими методам, описанными в данном документе или хорошо известными специалисту.

В рамках настоящего изобретения термин «защищенный» означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или его формах находится в форме, модифицированной для предотвращения нежелательных побоычных реакций на защищенном участке, когда соединение подвергают воздействию реакции. рядовые специалисты в данной области знают подходящие защитные группы, их также можно узнать посредством ссылки на стандартные учебники, такие как, например, T.W. Greene et al, Protective Groups in organic Синтез (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают гидрокси, фенол, амино и карбоновую кислоту. подходящие защитные группы для гидрокси или фенола включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, t-бутилдиметилсилил, t-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол и тому подобное. подходящие защитные группы для амино, амидино и гуанидино включают t-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное. подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают сложные эфиры алкила, арила или арилалкила. В некоторых случаях защитной группой также может быть полимерная смола, такая как смола Ванга или 2-хлортритил-хлоридная смола. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области и которые описаны в данном документе. Специалисту в данной области также будет понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений, описанных в данном документе, как таковые могут не обладать фармакологической активностью, их можно вводить субъекту, а затем они метаболизируются в организме с образованием соединений, описанных в данном документе, которые являются фармакологически активными. поэтому такие производные могут быть описаны, как «пролекарства». Все пролекарства соединений, описанных в данном документе, включены в объем описанного в данном документе применения.

В рамках настоящего изобретения термин «пролекарство» означает форму настоящего соединения (например, предшественник лекарственного средства), которая трансформируется in vivo с образованием активного соединения формулы (I) или его

формы. Трансформация может происходить с помощью разных механизмов (например, с помощью метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови, печени и/или других органах и тканях. обсуждение использования пролекарств представлено в T. Higuchi и W. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Связь and Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный путем замены атома водорода кислотной группы функциональной группой, такой как алкил и тому подобное. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форму пролекарства можно получить путем замены атома водорода гидроксила другой функциональной группой, такой как сложный эфир алкила, алкилкарбонила или фосфоната и тому подобное. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит аминовую функциональную группу, форму пролекарства можно получить путем замены одного или более атомов водорода амина функциональной группой, такой как алкил или замещенный карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или их форм включают соединения, замещенные одной или более из следующих групп: сложные эфиры карбоновой кислоты, сложные эфиры сульфокислоты, сложные эфиры аминокислоты, сложные эфиры фосфиновой кислоты и сложные эфиры моно-, ди- или трифосфорной кислоты или алкиловые заместители, где необходимо. Как описано в данном документе, рядовому специалисту в данной области понятно, что для получения соединения формулы (I) или его форм в качестве пролекарства можно использовать один или более таких заместителей.

Одно или более соединений, описанных в данном документе, может существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное, и описание в данном документе предназначено охватывать как сольватированную, так и несольватированную формы.

В рамках настоящего изобретения термин «сольват» означает физическую связь соединения, описанного в данном документе, с одной или более молекулы растворителя. Эта физическая связь включает в себя разную степень ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват допускает выделение, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. В рамках настоящего изобретения «сольват» охватывает как растворенную фазу, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и тому подобное.

В рамках настоящего изобретения термин «гидрат» означает сольват, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые предназначены для

включения в объем настоящего описания. Если не указано иное, ссылка на соединение формулы (I) или его формы в данном документе подразумевает ссылку на формы его соли. В рамках изобретения термин «соль (соли)» обозначает кислые соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также щелочные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как основной фрагмент, такой как, без ограничения аминный фрагмент, и кислый фрагмент, такой как, но без ограничения карбоновая кислота, могут образоваться цвиттерионы («внутренние соли»), которые в рамках изобретения включены в термин «соль (соли)».

Термин «фармацевтически приемлемая соль (соли)» в рамках настоящего изобретения означает те соли соединений, описанных в данном документе, которые являются безопасными и эффективными (то есть нетоксичными, физиологически приемлемыми) для использования у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя другие соли также являются полезными. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, с помощью реакции соединения формулы (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, таких как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или более солей из кислых или щелочных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном документе. В определенных аспектах соли присоединения кислоты могут включать без ограничения, соли: ацетат, аскорбат, бензоат, бензенсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формат, фумарат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, иодид, изоникотинат, лактат, малеат, метансульфонат, нафталенсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, пантотенат, фосфат, пропионат, сахарат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуенсульфонат (также, известный как тосилат), трифторацетат и тому подобное. В определенных аспектах соли присоединения кислоты могут дополнительно включать соли: хлорид, дихлорид, трихлорид, бромид, ацетат, формат или трифторацетат.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически полезных солей из щелочных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и в The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. На их вебсайте). Эти раскрытия включены в данный документ посредством ссылки на них.

Подходящие щелочные соли включают, но без ограничения, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Все такие кислые соли и щелочные соли предназначены для включения в объем

фармацевтически приемлемых солей, которые описаны в данном документе. Кроме того, все такие кислые и щелочные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего описания.

Соединения формулы (I) и их формы могут дополнительно существовать в таутомерной форме. Все такие таутомерные формы предусмотрены и предназначены для включения в объем соединений формулы (I) или их форм, которые описаны в данном документе.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать ассиметричные или хиральные центры, и поэтому существуют в разных стереоизомерных формах. Настоящее описание предназначено включать все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включая рацемические смеси.

Соединения, описанные в данном документе, могут включать один или более хиральные центры, и как таковые могут существовать в виде рацемических смесей (R/S) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде по существу чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном аспекте описанные в данном документе соединения представляют собой (S) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, содержащих по существу только (S) изомер. В другом аспекте описанные в данном документе соединения представляют собой (R) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, содержащих по существу только (R) изомер. Как будет понятно специалисту в данной области, когда присутствует более чем один хиральные центр, соединения, описанные в данном документе, также могут существовать в виде (R, R) (R, S) (S, R) или (S, S) изомера, как определено в IUPAC Nomenclature Recommendations.

В рамках настоящего изобретения термин «по существу чистый» относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве больше или равно 90%, в количестве больше или равно 92%, в количестве больше или равно 95%, в количестве больше или равно 98%, в количестве больше или равно 99% или в количестве равном 100% одного изомера.

В одном аспекте описания соединением формулы (I) или его формой является форма по существу чистого (S) энантиомера, присутствующего в количестве больше или равно 90%, в количестве больше или равно 92%, в количестве больше или равно 95%, в количестве больше или равно 98%, в количестве больше или равно 99% или в количестве равном 100%.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib), для использования в способах, описанных в данном документе:

В одном аспекте описания соединением формулы (I) или его формой является форма по существу чистого (R) энантиомера, присутствующего в количестве больше или равно 90%, в количестве больше или равно 92%, в количестве больше или равно 95%, в

количестве больше или равно 98%, в количестве больше или равно 99% или в количестве равном 100%.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib), для использования в способах, описанных в данном документе:

В рамках настоящего изобретения «рацематом» является любая смесь изометрических форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая такие смеси, как без ограничения, с соотношением приблизительно 50/50, приблизительно 60/40, приблизительно 70/30 или приблизительно 80/20.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:

Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма содержит двойную связь или сочлененное кольцо, и цис- и транс-формы, а также смеси, включены в объем описания. Диастереомерные смеси можно разделить на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить за счет использования колонки для хиральной HPLC или других хроматографических способов, известных специалистам в данной области. Энантиомеры также можно разделить путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь за счет реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также, некоторые из соединений формулы (I) могут быть атропоизомерами (например, замещенными биарилами) и считаются частью настоящего описания.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) присутствующих соединений (включая изомеры солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как стереоизомеры, которые могут существовать благодаря ассиметричным атомам углерода на разных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие ассиметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, предусмотрены в объеме настоящего описания, так как представляют собой позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры соединений, описанных в

данном документе, например, могут по существу не содержать другие изомеры или могут присутствовать в рацемической смеси, которая описана выше.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:

Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и тому подобное, предназначена в равной степени для применения к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов настоящих соединений.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:

Термин «изотополог» относится к изотопно-обогащенным соединениям, описанным в данном документе, которые идентичны соединениям, приведенным в данном документе, но при том, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную масса или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые можно включить в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{35}Cl и ^{36}Cl, соответственно, каждый из которых также включен в объем настоящего описания.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе:

Определенные изотопно-обогащенные соединения, описанные в данном документе (например, соединения, меченые ^{3}H и ^{14}C), полезны в анализах распределения соединения и/или распределения в ткани-субстрате. Меченые тритием (то есть ^{3}H) и углеродом-14 (то есть ^{14}C) изотопы особенно предпочтительны из-за их простоты получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^{2}H), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным сроком полураспада in vivo или уменьшенными требованиями к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

В другом аспекте в данном документе представлены соединения формулы (I), выбираемые из соединения формулы (Ia) и формулы (Ib) для использования в способах, описанных в данном документе: полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) и солей, сольватов, гидратов, сложных эфиров и пролекарств соединений формулы (I) дополнительно предназначены для включения в настоящее описание.

Названия соединений, представленных в данном документе, получены с использованием программного обеспечения ACD Labs Index Name, представленного ACD

Labs, и/или программного обеспечения ChemDraw Ultra, представленного CambridgeSoft®. Когда название соединения, раскрытого в данном документе, вступает в конфликт с изображенной структурой, показанная структура заменит использование названия для определения предполагаемого соединения. Номенклатура для замещающих радикалов, определенных в данном документе, может незначительно отличаться от химического названия, из которого они получены; специалист в данной области поймет, что определение замещающего радикала подразумевает включение радикала, указанного в химическом названии.

В рамках изобретения термин «аберрант» относится к отклонению от нормы, например, среднего здорового субъекта или клетки (клеток) или образца ткани здорового субъекта. В рамках изобретения термин «аберрантная экспрессия» относится к аномальной экспрессии (повышенной или пониженной регуляции генного продукта (например, РНК-транскрипта или белка), приводящей к его избыточному или недостаточному количеству), клеткой, образцом ткани или у субъекта относительно соответствующей нормальной, здоровой клетки, образца ткани или субъекта. В конкретном аспекте «аберрантная экспрессия» относится к измененному уровню генного продукта (например, РНК-транскрипта или белка) в клетке, образце ткани или у субъекта относительно соответствующей нормальной, здоровой клетки, образца ткани или субъекта. В рамках изобретения термин «аберрантное количество» относится к измененному уровню генного продукта (например, РНК, белка, полипептида или пептида) в клетке, образце ткани или у субъекта относительно соответствующей нормальной, здоровой клетки, образца ткани или субъекта. В конкретных аспектах количество генного продукта (например, РНК, белка, полипептида или пептида) в клетке, образце ткани или у субъекта относительно соответствующей клетки или образца ткани здорового субъекта или у здорового субъекта считается аберрантным, если оно в 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 или более раз выше или ниже количества генного продукта в соответствующей клетке или образце ткани здорового субъекта или у здорового субъекта.

Термин «интронный REMS» относится к последовательности REMS, присутствующей в интроне, которая функционирует в качестве 5’-сайта сплайсинга в присутствии соединения, описанного в данном документе. Интронный REMS, находясь позади последовательности первой точки ветвления (BP) и последовательности первого 3’-сайта сплайсинга (3’ ss) и впереди последовательности второй точки ветвления (BP) и последовательности второго 3’-сайта сплайсинга (3’ ss)) (как показано на фиг. 1A) и в присутствии соединения, описанного в данном документе, функционирует в качестве 5’-сайта сплайсинга. Интронный REMS может также функционировать в качестве 5’-сайта сплайсинга, находясь впереди точки ветвления и 3’-сайта сплайсинга в присутствии соединения, описанного в данном документе (см. фиг. 1B или 1C) и когда присутствуют минимально необходимые элементы. Любой один, два, три или более или все следующие могут присутствовать в затронутом интроне эндогенно или неэндогенно: интронный REMS, первая BP, вторая BP, первый 3’ ss и второй 3’ss. Минимально необходимые

дополнительные элементы, необходимые для функционирования интронного REMS в качестве 5'-сайта сплайсинга, включают в себя расположенную позади последовательность точки ветвления (BP) и расположенную позади последовательность 3'-сайта сплайсинга (3' ss). Каждый или обе BP и 3'ss могут присутствовать в затронутом интроне эндогенно или неэндогенно.

В рамках настоящего изобретения «неэндогенная» нуклеотидная последовательность (такая как неэндогенный 5'-сайт сплайсинга, неэндогенная точка ветвления или неэндогенный 3'-сайт сплайсинга) представляет собой нуклеотидную последовательность, не найденную в естественных условиях в качестве части пре-РНК или последовательности ДНК, кодирующей последовательность пре-РНК. Другими словами, для введения нуклеотидной последовательности требуется воздействие человека для синтеза или манипулирования последовательностью РНК или ДНК.

В рамках настоящего изобретения термин «неэндогенный интронный REMS» относится к последовательности REMS, не найденной в естественных условиях в качестве части последовательности РНК, или кодируемой в естественных условиях последовательностью ДНК. Другими словами, для введения интронного REMS или нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, требуется воздействие человека для синтеза или манипулирования последовательностью РНК или ДНК.

В рамках настоящего изобретения термины «полученный из интрона экзон», «интронный экзон», «iExon» и «интронный экзон» (совместно iExon) относятся к экзону, который получают из интронной последовательности РНК при наличии последовательности интронного REMS, точки ветвления, 3'-сайта сплайсинга и соединения-модификатора сплайсинга. В частности, когда сплайсинг РНК РНК-транскрипта, содержащего два экзона и интрон, происходит в присутствии соединения, описанного в данном документе, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, и при этом интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, iREMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, полученный iExon содержит следующую последовательность РНК: последовательность РНК между первым 3'-сайтом сплайсинга и iREMS (соответствующий iExon 1a, как показано на фиг. 1A). одна или более последовательность интронного REMS, точка ветвления и 3'-сайт сплайсинга могут в естественных условиях присутствовать в интронной последовательности РНК или могут быть введены в интронную последовательность РНК. Когда все такие элементы присутствуют или введены в присутствии соединения, описанного в данном документе, элементы образуют экзонную границу, которая обеспечивает генерирование механизмом сплайсинга iExon в РНК, результат, который не прозошел бы в естественных условиях без добавления соединения-модификатора сплайсинга.

В рамках настоящего изобретения термин «псевдоэкзон» относится к известным эндогенным интронным последовательностям, присутствующим в естественных условиях

в кодирующей интрон ДНК, которые могут совпадать с последовательностями точки ветвления, 3'-сайта сплайсинга и 5'-сайта сплайсинга, но не являются активными в процессе сплайсинга, ни сплайсированными, ни присутствуют в зрелой мРНК. Некоторые псевдоэкзоны содержат интронный REMS в их 5'-сайте сплайсинга. Не известно, что содержащий интронный REMS псевдоэкзон эндогенно распознается механизмом сплайсинга для получения iExon, но в присутствии соединения-модификатора сплайсинга, которое описано в данном документе, механизм сплайсинга продуцирует iExon. Соответственно, получение iExon из псевдоэкзона должно быть включено в объем разных аспектов общего термина «iExon».

В рамках настоящего изобретения термин «неаннотированный экзон» относится к эндогенным последовательностям, которые присутствуют в естественных условиях, в качестве экзонов в продукте зрелой мРНК согласно экспериментальным данным, но не аннотированы в базе данных RefSeq NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/). Некоторые неаннотированные экзоны содержат интронный REMS в 5'-сайте сплайсинга. Не известно, что содержащий REMS неаннотированный экзон эндогенно распознается механизмом сплайсинга для продуцирования iExon, но в присутствии соединения-модификатора сплайсинга, которое описано в данном документе, механизм сплайсинга продуцирует iExon. Соответственно, выработка iExon из неаннотированного экзона предназначена для включения в объем разных аспектов общего термина «iExon».

В рамках настоящего изобретения термины «растянутый экзон» (то есть eExon) относятся к экзону, который включает экзон и участок соседней интронной последовательности, когда последовательность интронного REMS, точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и соединение-модификатор сплайсинга присутствуют, например, в порядке, показанном на фиг. 1B. В частности, когда сплайсинг РНК РНК-транскрипта, содержащего два экзона и интрон, происходит в присутствии соединения, описанного в данном документе, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, и при этом интрон содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, iREMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, и при этом между последовательностью iREMS и 5'-сайтом сплайсинга нет промежуточной точки ветвления и нет промежуточного 3'-сайта сплайсинга, полученный eExon содержит между 5'-сайтом сплайсинга и интронным REMS первый экзон и последовательность РНК (соответствуя экзону 1e, как показано на фиг. 1B, и экзону 2e, как показано на фиг. 1C).

В рамках настоящего изобретения термин «существенное изменение» в контексте количества одного или более РНК-транскриптов (например, rРНК, tРНК, miРНК, siРНК, piРНК, lncРНК, пре-мРНК или мРНК-транскриптов), его альтернативного варианта сплайсинга или его изоформы или одного или более его белков, каждый из которых экспрессируется в виде продукта одного или более генов, означает, что количество таких продуктов изменяется на статистически значимое количество, такое как в неограничивающем примере, p-значение, меньшее чем значение, выбираемое из 0,1, 0,01, 0,001 или 0,0001.

В рамках настоящего изобретения термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к животному или любому живому организму, имеющему ощущение и силой произвольного движения, и для существования которого требуется кислород и органическая пища. Неограничивающие примеры включают представителей видов человека, лошади, свиньи, быка, крысы, мыши, собаки и кошки. В некоторых аспектах субъект представляет собой млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В определенных аспектах субъект является нечеловеческим животным. В определенных аспектах субъектом является человек.

В рамках настоящего изобретения термин «функциональный белок» относится к образованию белка, который сохраняет определенную биологическую функцию или функции полноразмерного белка или изоформы белка, кодируемого геном.

В рамках настоящего изобретения термин «нефункциональный белок» относится к образованию белка, который не сохраняет биологическую функцию по сравнению с полноразмерным белком или изоформой белка, кодируемого геном, в отсутствие соединения-модификатора сплайсинга, которое описано в данном документе.

В рамках настоящего изобретения в контексте функционального белка, получаемого из искусственной конструкции, термин «продуцируют существенно меньше» означает, что количество функционального белка, получаемого в присутствии соединения, описанного в данном документе, по меньшей мере по существу на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% меньше, чем количество функционального белка, получаемого в отсутствие соединения.

Способы определения, можно ли с помощью соединений модулировать или модифицировать экспрессию гена

В другом аспекте в данном документе представлены способы определения, можно ли модифицировать сплайсинг РНК-предшественника гена с помощью соединения формулы (I) или его формы, включающие поиск присутствия интронного REMS (то есть последовательности, функционирующей в качестве 5’-сайта сплайсинга, отвечающего за присутствие соединения) в интронной последовательности гена, причем присутствие интронного REMS, 3’-сайта сплайсинга и интронной точки ветвления в последовательности гена указывает, что сплайсинг РНК-предшественника гена можно модифицировать с помощью соединения формулы (I) или его формы, и отсутствие интронного REMS и интроннонр 3’-сайта сплайсинга и интронной точки ветвления в последовательности гена указывает, что сплайсинг РНК-предшественника гена вряд ли будет модифицирован с помощью соединения формулы (I) или его формы. В конкретных аспектах способы дополнительно включают поиск присутствия комбинации интронного REMS, интронного 3’-сайта сплайсинга и интронной точки ветвления в последовательности гена.

В другом аспекте в данном документе представлены способы определения, можно ли модулировать количество продукта (например, мРНК-транскрипта или белка) гена с помощью соединения формулы (I) или его формы, включающие поиск присутствия

интронного REMS в последовательности гена, причем присутствие комбинации интронного REMS, интронного 3'-сайта сплайсинга и интронной точки ветвления в последовательности гена указывает, что количество продукта (например, мРНК-транскрипта или белка) гена можно модулировать с помощью соединения формулы (I) или его формы, а отсутствие комбинации интронного REMS, интронного 3'-сайта сплайсинга и интронной точки ветвления в последовательности гена указывает, что количество продукта (например, мРНК-транскрипта или белка) гена вряд ли можно модулировать с помощью соединения формулы (I) или его формы. В конкретных аспектах способы дополнительно включают поиск присутствия любого интронного REMS, интронного 3'-сайта сплайсинга, и интронный точка ветвления в последовательности гена. В конкретных аспектах способы дополнительно включают поиск присутствия в последовательности гена комбинации интронного REMS, расположенной позади точки ветвления и расположенного позади 3'-сайт сплайсинга.

Стадию поиска присутствия минимально необходимой комбинации интронного REMS, расположенного позади 3'-сайта сплайсинга и расположенной позади точки ветвления в последовательности гена, описанного в данном документе, можно выполнять с помощью компьютерной системы, содержащей память с сохраненными командами для поиска присутствия комбинации в последовательности гена или такой поиск можно выполнять вручную.

В определенных аспектах сплайсинг РНК-предшественника, содержащего интронный REMS, оценивают путем введения в контакт соединения, описанного в данном документе, с РНК-предшественником в культуре клеток. В некоторых аспектах сплайсинг РНК-предшественника, содержащего интронный REMS, оценивают путем введения в контакт соединения, описанного в данном документе, с РНК-предшественником в не содержащем клеток экскракте. В конкретном аспекте соединением является соединение, о котором известно, что оно модулирует сплайсинг РНК-предшественника, содержащего интронный REMS. См. Например, раздел ниже, относящийся к способам определения, модулирует ли соединение экспрессию определенных генов, и пример ниже для методик, которые можно использовать для этих оценок.

Способы определения, какие соединения модулируют или модифицируют экспрессию определенных генов

В данном документе представлены способы определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество одного, двух, трех или более РНК-транскриптов (например, пре-мРНК или мРНК-транскриптов или их изоформ) одного, двух, трех или более генов. В некоторых аспектах геном является любой один из генов, описанных в данном документе.

В одном аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта, включающий: (a) введение в контакт клетки (клеток) с соединением формулы (I) или его формой, и (b) определение количества РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем

модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт первой клетки (клеток) с соединением формулы (I) или его формой (b) введение в контакт второй клетки (клеток) с отрицательным контролем (например, контролем растворителя, такого как PBS или DMSO); и (c) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками) и второй клеткой (клетками); и (d) сравнение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), с количеством РНК-транскрипта, экспрессируемого второй клеткой (клетками), причем модулирование количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), относительно количества РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками), указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В определенных аспектах введение в контакт клетки (клеток) с соединением происходит в культуре клеток. В других аспектах введение в контакт клетки (клеток) с соединением происходит у субъекта, такого как субъект-не человекоподобное животное.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) культивирование клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его формы; и (b) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем модулирование количества двух или более РНК-транскриптов в присутствии соединения относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует сплайсинг РНК-транскрипта.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) культивирование клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его формы; (b) выделение двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта из клетки (клеток) после определенного периода времени; и (c) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем модулирование количества двух или более РНК-транскриптов в присутствии соединения относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует

сплайсинг РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий (a) культивирование первой клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его формы; (b) культивирование второй клетки (клеток) в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO); (c) выделение двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), и выделение двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками); (d) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками) и второй клеткой (клетками); и (e) сравнение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), с количеством двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками), причем модулирование количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками), указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует сплайсинг РНК-транскрипта.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт бесклеточной системы с соединением формулы (I) или его формой и (b) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого бесклеточной системой, причем модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт первой бесклеточной системы с соединением формулы (I) или его формой (b) введение в контакт второй бесклеточной системы с отрицательным контролем (например, контролем растворителя, такого как PBS или DMSO); и (c) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой и второй бесклеточной системой; и (d) сравнение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой, с количеством РНК-транскрипта, экспрессируемого второй бесклеточной системой, причем модулирование количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой, относительно количества РНК-транскрипта, вырабатываемого второй бесклеточной системой, указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В определенных аспектах бесклеточная система содержит целиком

синтезированную РНК, синтетические или рекомбинантные (очищенные) ферменты и белковые факторы. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, синтетические или рекомбинантные (очищенные) ферменты и белковые факторы. В других аспектах бесклеточная система содержит целиком синтезированную РНК и ядерный экстракт. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, и ядерный экстракт. В других аспектах бесклеточная система содержит целиком синтезированную РНК и экстракт из целых клеток. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, и экстракт из целых клеток. В определенных аспектах бесклеточная система дополнительно содержит регуляторную РНК (например, микроРНК).

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт бесклеточной системы с соединением формулы (I) или его формой; и (b) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого бесклеточной системой, причем модулирование количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует сплайсинг РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт первой бесклеточной системы с соединением формулы (I) или его формой; (b) введение в контакт второй бесклеточной системы с отрицательным контролем (например, контролем растворителя, такого как PBS или DMSO); и (c) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой и второй бесклеточной системой; и (d) сравнение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой, с количеством РНК-транскрипта, экспрессируемого второй бесклеточной системой, причем модулирование количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого первой бесклеточной системой, относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, вырабатываемого второй бесклеточной системой, указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует сплайсинг РНК-транскрипта. В определенных аспектах бесклеточная система содержит целиком синтезированную РНК, синтетические или рекомбинантные (очищенные) ферменты и белковые факторы. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, синтетические или рекомбинантные (очищенные) ферменты и белковые факторы. В других аспектах бесклеточная система

содержит целиком синтезированную РНК и ядерный экстракт. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, и ядерный экстракт. В других аспектах бесклеточная система содержит целиком синтезированную РНК и экстракт из целых клеток. В других аспектах бесклеточная система содержит РНК, транскрибируемую с синтетической матрицы ДНК, и экстракт из целых клеток. В определенных аспектах бесклеточная система дополнительно содержит регуляторную РНК (например, микроРНК).

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) культивирование клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его форм (b) выделение РНК-транскрипта из клетки (клеток) после определенного периода времени; и (c) определение количества РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий (a) культивирование первой клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его форм (b) культивирование второй клетки (клеток) в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO); (c) выделение РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), и выделение РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками); (d) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками) и второй клеткой (клетками); и (e) сравнение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), с количеством РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками), причем модулирование количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первой клеткой (клетками), относительно количества РНК-транскрипта, вырабатываемого второй клеткой (клетками), указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта.

В определенных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является первичная клетка (клетки) субъекта. В некоторых аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является первичная клетка (клетки) субъекта с заболеванием. В конкретных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является первичная клетка (клетки) субъекта с заболеванием, связанным с аберрантным количеством РНК-транскрипта (транскриптов) для конкретного гена (генов). В некоторых конкретных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с

соединением формулы (I) или его формой, является первичная клетка (клетки) субъекта с заболеванием, связанным с аберрантным количеством изоформы (изоформ) конкретного гена (генов). В некоторых аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является фибробласт (например, фибробласты GM03813 или PNN 1-46), иммунная клетка (например, Т-клетка, В-клетка, природная клетка-киллер, макрофаг) или мышечная клетка. В определенных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является раковая клетка.

В определенных аспектах клетка (клетки), контактировавшая или культивируемая с соединением формулы (I) или его формой, происходит из клеточной линии. В некоторых аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является клеточная линия, полученная у субъекта с заболеванием. В определенных аспектах клетка (клетки), контактировавшая или культивируемая с соединением формулы (I) или его формой, происходит из клеточной линии, о которой известно, что она имеет аберрантные уровни РНК-транскрипта для конкретного гена (генов). В конкретных аспектах клетка (клетки), контактировавшая или культивируемая с соединением формулы (I) или его формой, происходит из клеточной линии, полученной у субъекта с заболеванием, о котором известно, что оно имеет аберрантные уровни РНК-транскрипта для конкретного гена (генов). В определенных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является раковая клеточная линия.

В некоторых конкретных аспектах клетка (клетки), контактировавшая или культивируемая с соединением формулы (I) или его формой, происходит из клеточной линии, полученной у субъекта с заболеванием, о котором известно, что оно имеет аберрантное количество изоформы (изоформ) РНК и/или изоформы (изоформ) белка конкретного гена (генов). Неограничивающие примеры клеточных линий включают клетки 3T3, 4T1, 721, 9L, A2780, A172, A20, A253, A431, A-549, ALC, B16, B35, BCP-1, BEAS-2B, bEnd.3, BHK, BR 293, BT2O, BT483, BxPC3, C2C12, C3H-10T1/2, C6/36, C6, Cal-27, CHO, COR-L23, COS, COV-434, CML T1, CMT, CRL7O3O, CT26, D17, DH82, DU145, DuCaP, EL4, EM2, EM3, EMT6, FM3, H1299, H69, HB54, HB55, HCA2, HD-1994, HDF (дермальные фибробласты человека), HEK-293, HeLa, Hepa1c1c7, HL-60, HMEC, Hs578T, HsS78Bst, HT-29, HTB2, HUVEC, Jurkat, J558L, JY, K562, Ku812, KCL22, KG1, KYO1, LNCap, Ma-Mel, MC-38, MCF-7, MCF-10A, MDA-MB-231, MDA-MB-468, MDA-MB-435, MDCK, MG63, MOR/0,2R, MOHO-MAC 6, MRC5, MTD-1A, NCI-H69, NIH-3T3, NALM-1, NS0, NW-145, OPCN, OPCT, PNT-1A, PNT-2, Raji, RBL, RenCa, RIN-5F, RMA, Saos-2, Sf21, Sf9, SH-SY5Y, SiHa, SKBR3, SKOV-3, T2, T-47D, T84, THP1, U373, U87, U937, VCaP, Vero, VERY, W138, WM39, WT-49, X63, YAC-1 и YAR. В одном аспекте клетки получают у пациента. В другом аспекте клетками пациента являются клетки GM03813. В другом аспекте клетками пациента являются клетки GM04856, GM04857, GM09197, GM04281, GM04022, GM07492.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение в контакт образца ткани с соединением формулы (I) или его формой; и (b) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого образцом ткани, причем модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение первого образца ткани в контакт с соединением формулы (I) или его формой (b) введение второго образца ткани в контакт с отрицательным контролем (например, контролем растворителя, такого как PBS или DMSO); и (c) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первым образцом ткани и вторым образцом ткани; и (d) сравнение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первым образцом ткани, с количеством РНК-транскрипта, вырабатываемого вторым образцом ткани, причем модулирование количества РНК-транскрипта, вырабатываемого первым образцом ткани, относительно количества РНК-транскрипта, вырабатываемого вторым образцом ткани, указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В соответствии с этими способами можно использовать любой образец ткани, содержащий клетки. В определенных аспектах образцом ткани является образец крови, образец кожи, образец мышцы или образец опухоли. Для получения образца ткани субъекта можно использовать методики, известные специалисту в данной области.

В некоторых аспектах проводят анализ зависимости доза-ответ. В одном аспекте анализ зависимости доза-ответ включает: (a) введение в контакт клетки (клеток) с концентрацией соединения формулы (I) или его формы; (b) определение количества РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта; (c) повтор стадий (a) и (b), причем единственной изменяемой экспериментальной переменной является концентрация соединения или его формы; и (d) сравнение количества РНК-транскрипта, получаемого при разных концентрациях соединения или его формы. В другом аспекте анализ зависимости доза-ответ включает: (a) культивирование клетки (клеток) в присутствии соединения формулы (I) или его формы; (b) выделение РНК-транскрипта из клетки (клеток) после определенного периода; (c) определение количества РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками), причем модулирование количества РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества РНК-транскрипта в отсутствие

соединения или в присутствии отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO) указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта; (d) повтор стадий (a) (b), и (c), причем единственной изменяемой экспериментальной переменной является концентрация соединения или его формы; и (e) сравнение количества РНК-транскрипта, получаемого при разных концентрациях соединения или его формы. В другом аспекте анализ зависимости доза-ответ включает: (a) введение в контакт каждой лунки микротитровального планшета, содержащего клетки, с разными концентрациями соединения формулы (I) или его формы; (b) определение количества РНК-транскрипта, вырабатываемого клетками в каждой лунке; и (c) оценку изменения количества РНК-транскрипта при разных концентрациях соединения или его формы.

В одном аспекте анализ зависимости доза-ответ включает: (a) введение в контакт клетки (клеток) с концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем клетки находятся внутри лунок контейнера с клеточной культурой (например, 96-луночного планшета) приблизительно с одинаковой плотностью внутри каждой лунки, и при этом клетки контактируют с разными концентрациями соединения в разных лунках; (b) выделение РНК из указанных клеток в каждой лунке; (c) определение количества РНК-транскрипта, продуцируемого клеткой (клетками) в каждой лунке; и (d) оценку изменения количества РНК-транскрипта в присутствии одной или более концентраций соединения относительно количества РНК-транскрипта в присутствии разных концентраций соединения или отсутствия соединения или присутствия отрицательного контроля (например, контроля растворителя, такого как PBS или DMSO).

В определенных аспектах введение в контакт клетки (клеток) с соединением происходит в культуре клеток. В других аспектах введение в контакт клетки (клеток) с соединением происходит у субъекта, такого как субъект-не человекоподобное животное.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с соединением формулы (I) или его формой, или образец ткани вводят в контакт с соединением формулы (I) или его формой или отрицательным контролем в течение периода 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа или более. В других аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с соединением формулы (I) или его формой, или образец ткани вводят в контакт с соединением формулы (I) или его формой или отрицательным контролем в течение периода от 15 минут до 1 часа, 1-2 часа, 2-4 часа, 6-12 часов, 12-18 часов, 12-24 часа, 28-24 часа, 24-48 часов, 48-72 часа.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, или образец ткани вводят в контакт с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 0,0001 мкМ, 0,0003 мкМ, 0,001 мкМ, 0,003 мкМ, 0,01 мкМ, 0,05 мкМ, 1 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ,

15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ, 75 мкМ, 100 мкМ или 150 мкМ. В других аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, или образец ткани вводят в контакт с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 0,0001 мкМ, 0,0003 мкМ, 0,0005 мкМ, 0,001 мкМ, 0,003 мкМ, 0,005 мкМ, 0,01 мкМ, 0,03 мкМ, 0,05 мкМ, 0,1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,5 мкМ или 1 мкМ. В других аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, или образец ткани вводят в контакт с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 175 мкМ, 200 мкМ, 250 мкМ, 275 мкМ, 300 мкМ, 350 мкМ, 400 мкМ, 450 мкМ, 500 мкМ, 550 мкМ 600 мкМ, 650 мкМ, 700 мкМ, 750 мкМ, 800 мкМ, 850 мкМ, 900 мкМ, 950 мкМ или 1 мМ. В некоторых аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, или образец ткани вводят в контакт с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 5 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 150 нМ, 200 нМ, 250 нМ, 300 нМ, 350 нМ, 400 нМ, 450 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ или 950 нМ. В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, или образец ткани вводят в контакт с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет от 0,0001 мкМ до 0,001 мкМ, от 0,0001 мкМ до 0,01 мкМ, от 0,0003 мкМ до 0,001 мкМ, от 0,0003 мкМ до 0,01 мкМ, от 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от 0,003 мкМ до 0,01 мкМ, от 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от 0,1 мкМ до 1 мкМ, от 1 мкМ до 50 мкМ, от 50 мкМ до 100 мкМ, от 100 мкМ до 500 мкМ, от 500 мкМ до 1 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 50 нМ, от 50 нМ до 100 нМ, от 100 нМ до 500 нМ, от 500 нМ до 1000 нМ.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному) соединения формулы (I) или его формы; и (b) определение количества РНК-транскрипта в образце, полученном у субъекта, причем модулирование количества РНК-транскрипта, измеренного в образце субъекта, которому ввели соединение или его форму, относительно количества РНК-транскрипта в образце субъекта перед введением соединения или его формы или в образце другого субъекта того же вида, которому не вводили соединение или его форму, указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модулирует ли соединение формулы (I) или его форма количество РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта),

включающий: (a) введение соединения формулы (I) или его формы первому субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному); (b) введение неактивного контроля (например, фармацевтического носителя) второму субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному) того же вида, что и первый субъект; и (c) определение количества РНК-транскрипта в первом образце ткани первого субъекта и количества РНК-транскрипта во втором образце ткани второго субъекта; и (d) сравнение количества РНК-транскрипта в первом образце ткани с количеством РНК-транскрипта во втором образце ткани, причем модулирование количества РНК-транскрипта в первом образце ткани относительно количества РНК-транскрипта во втором образце ткани указывает, что соединение формулы (I) или его форма модулирует количество РНК-транскрипта. В определенных аспектах соединение формулы (I) или его форму вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 500 мг/кг/день. В некоторых аспектах одну дозу соединения формулы (I) или его формы вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в данном документе. В других аспектах 2, 3, 4, 5 или более доз соединения формулы (I) вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в данном документе. В конкретных аспектах соединение формулы (I) или его форму вводят субъекту в фармацевтически приемлемом носителе, вспомогательном веществе или разбавителе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному) соединения формулы (I) или его формы; и (b) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в образце, полученном у субъекта, причем модулирование количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта, измеренного в образце субъекта, которому ввели соединение или его форму, относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в образце субъекта перед введение соединения или его формы или в образце другого субъекта того же вида, которому не вводили соединение или его форму, указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует сплайсинг РНК-транскрипта. В других аспектах в данном документе представлен способ определения, модифицирует ли соединение формулы (I) или его форма сплайсинг РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), включающий: (a) введение соединения формулы (I) или его формы первому субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному); (b) введение отрицательного контроля (например, фармацевтического носителя) второму субъекту (в определенных аспектах не являющемуся человеком животному) того же вида, что и первый субъект; (c) определение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в первом образце ткани первого субъекта и количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта во втором образце ткани второго субъекта; и (d) сравнение количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в первом образце ткани с количеством

двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта во втором образце ткани, причем модулирование количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта в первом образце ткани относительно количества двух или более вариантов сплайсинга РНК-транскрипта во втором образце ткани указывает, что соединение формулы (I) или его форма модифицирует сплайсинг РНК-транскрипта. В определенных аспектах соединение формулы (I) или его форму вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 500 мг/кг/день. В некоторых аспектах одну дозу соединения формулы (I) или его формы вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в данном документе. В других аспектах 2, 3, 4, 5 или более доз соединения формулы (I) вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в данном документе. В конкретных аспектах соединение формулы (I) или его форму вводят субъекту в фармацевтически приемлемом носителе, вспомогательном веществе или разбавителе.

В некоторых аспектах соединением формулы (I) или его формой, которую вводят в контакт или культивируют с клеткой (клетками) или образцом ткани или вводят субъекту, является соединение, описанное в данном документе.

Для определения количества РНК-транскрипта (транскриптов) можно использовать методики, известные специалисту в данной области. В некоторых аспектах количество одного, двух, трех или более РНК-транскриптов измеряют с использованием глубокого секвенирования, такого как ILLUMINA® RNASeq, секвенирования следующего поколения (NGS) ILLUMINA®, секвенирования РНК следующего поколения ION TORRENT™, 454™ пиросеквенирования или Sequencing by Oligo Ligation Detection (SOLID™), секвенирования Single Molecule, Real-Time (SMRT), нанопорового секвенирования. В других аспектах количество многочисленных РНК-транскриптов измеряют с использованием массива экзонов, такого как массив человеческих экзонов GENECHIP®. В определенных аспектах количество одного, двух, трех или более РНК-транскриптов определяют с помощью RT-PCR. В других аспектах количество одного, двух, трех или более РНК-транскриптов измеряют с помощью RT-qPCR или цифровой технологии штрих-кода с цветовым кодированием. Специалисту в данной области известны методики проведения этих анализов.

В некоторых аспектах анализ проводят на данных, полученных из анализа измерения величины сплайсинга, для определения количества экзонов, сплайсированных в мРНК-транскрипт, который получают в присутствии соединения, относительно количества в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля. В предпочтительном аспекте используемым способом является расчет изменения Percent Spliced In (ΔPSI). В способе используют данные считывания из RNASeq (или любого другого способа, который может различать изоформы сплайсинга мРНК) для вычисления соотношения (в процентах) между считываниями, которые либо демонстрируют включение (соединения между расположенным впереди экзоном и интересующим экзоном), либо исключение (соединение между расположенными впереди и позади экзонами, исключая интересующий экзон), чтобы продемонстрировать, влияет ли

присутствие соединения на количество включений экзонов относительно количества включений в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля.

Значение ΔPSI получают из формулы:

ΔPSI (%) =C - U x100

Где «U» представляет значение вероятности включения iExon (a+b)/2/[(a+b)/2+c] в отсутствие соединения; и где «C» представляет значение вероятности включения iExon (a+b)/2/[(a+b)/2+c] в присутствии соединения. Значения для «a» и «b» представляют количество считываний, подтверждающих включение iExon в РНК-транскрипте. Другими словами, значение «a» получают из количества считываний для первой интронной нуклеотидной последовательности, содержащей в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга первого экзона, функционально связанный и расположенный впереди первой интронной нуклеотидной последовательности, содержащей первую точку ветвления, дополнительно функционально связанную и расположенную впереди первого интронного 3'-сайта сплайсинга (впереди растущего iExon). Значение «b» получают из количества считываний для второй интронной нуклеотидной последовательности, содержащей в 5'-3' порядке: последовательность REMS, функционально связанную и расположенную впереди второй интронной нуклеотидной последовательности, содержащей вторую точку ветвления, дополнительно функционально связанную и расположенную впереди второго интронного 3'-сайта сплайсинга второго экзона. Значение «c» представляет количество считываний, подтверждающих исключение iExon. Соответственно, когда соединение позволяет механизму сплайсинга распознавать растущий iExon, значение «C» в присутствии модулирующего сплайсинг соединения будет отличаться от значения «U» в отсутствие соединения. Статистически значимое значение вероятности включения iExon можно получить согласно способам статистического анализа или другим способам анализа вероятности, известным рядовым специалистам в данной области.

В некоторых аспектах статистический анализ или другой анализ вероятности проводят на данных из анализа, используемого для измерения РНК-транскрипта. В определенных аспектах, например, статистический анализ точного критерия Фишера проводят путем сравнения общего количества считываний для включения и исключения iExon (или области) на основании данных одного или более анализов, используемых для измерения, модулируется ли количество РНК-транскрипта в присутствии соединения относительно количества в отсутствие соединения или в присутствии отрицательного контроля. В конкретных аспектах статистический анализ приводит к значению достоверности для этих модулированных РНК-транскриптов 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или 0,0001%. В некоторых конкретных аспектах значением достоверности является p-значение для этих модулированных РНК-транскриптов, равное 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или 0,0001%. В определенных конкретных аспектах точный критерий, t-критерий Стьюдента или p-значение для этих модулированных РНК-транскриптов составляет 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% и 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или 0,0001%, соответственно.

В определенных аспектах проводят дополнительный анализ для определения, как соединение формулы (I) или его форма изменяет количество РНК-транскрипта (транскриптов). В конкретных аспектах дополнительный анализ проводят для определения, происходит ли модулирование количества РНК-транскрипта (транскриптов) в присутствии соединения формулы (I) или его форм относительно количества РНК-транскрипта (транскриптов) в отсутствие соединения или его формы или в присутствии отрицательного контроля из-за изменений транскрипции, сплайсинга и/или стабильности РНК-транскрипта (транскриптов). Для определения, изменяется ли соединение формулы (I) или его формы, можно использовать методики, известные специалисту в данной области, например, транскрипцию, сплайсинг и/или стабильность РНК-транскрипта (транскриптов).

В определенных аспектах стабильность одного или более РНК-транскриптов определяют с помощью серийного анализа экспрессии гена (SAGE), анализа дифференциального дисплея (DD), произвольного праймера РНК (RAP)-PCR, анализа с помощью эндонуклеазы рестрикции дифференциально экспрессируемых последовательностей (READS), полиморфизма длины амплифицированных фрагментов рестрикции (ALFP), анализа общей экспрессии гена (TOGA), RT-PCR, RT-RPA (рекомбиназная полимеразная амплификация), RT-qPCR, РНК-Seq, цифровой технологии штрих-кода с цветовым кодированием, анализа гибридизации фильтра кДНК высокой плотности (HDFCA), супрессионной вычитающей гибридизации (SSH), дифференциального скрининга (DS), кДНК-чипа, олигонуклеотидных чипов или микромассивов ткани. В других аспектах стабильность одного или более РНК-транскриптов определяют с помощью нозерн-блоттинга, защиты от РНКазы или слот-блоттинга.

В некоторых аспектах транскрипцию в клетке (клетках) или образце ткани подавляют перед (например, за 5 минут, 10 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов или 72 часа перед) или после (например, через 5 минут, 10 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов или 72 часа после) того, как клетку или образец ткани вводят в контакт или культивируют, с помощью ингибитора транскрипции, такого как α-аманитин, DRB, флавопиридол, триптолид или актиномицин-D. В других аспектах транскрипцию в клетке (клетках) или в образце ткани подавляют с помощью ингибитора транскрипции, такого как α-аманитин, DRB, флавопиридол, триптолид или актиномицин-D, пока клетку (клетки), или образец ткани вводят в контакт или культивируют с соединением формулы (I) или его формой.

В определенных аспектах уровень транскрипции одного или более РНК-транскриптов определяют с помощью ядерного кинетического анализа или анализа инициации и элонгации транскрипции in vitro. В некоторых аспектах обнаружение транскрипции основано на измерении радиоактивности или флуоресценции. В некоторых аспектах используют основанную на ПЦР стадию амплификации.

В конкретных аспектах измеряют количество альтернативно сплайсированных форм РНК-транскриптов конкретного гена, чтобы увидеть, происходит ли модулирование количества одной, двух или более альтернативно сплайсированных форм РНК-транскриптов гена. В некоторых аспектах количество изоформы (изоформ), кодируемой конкретным геном, измеряют, чтобы увидеть, происходит ли модулирование количества изоформы (изоформ). В определенных аспектах уровни сплайсированных форм РНК количественно определяют с помощью RT-PCR, RT-qPCR, РНК-Seq, цифровой технологии штрих-кода с цветовым кодированием или нозерн-блоттинга. В других аспектах можно использовать специфические к последовательности методики для определения уровней отдельной сплайс-формы. В определенных аспектах сплайсинг измеряют in vitro с использованием ядерных экстрактов. В некоторых аспектах обнаружение основано на измерении радиоактивности или флуоресценции. Для измерения модулирования количества альтернативно сплайсированных форм РНК-транскрипта гена и модулирования количества кодируемой геном изоформы можно использовать методики, известные специалисту в данной области.

Фармацевтические композиции и режимы введения

При введении пациенту соединение формулы (I) или его форму предпочтительно вводят в качестве компонента композиции, которая необязательно содержит фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Композицию можно вводить перорально или любым другим удобным способом, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальную или слизисто-кожную выстилку (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки и слизистую оболочку кишечника) и можно вводить вместе с другим биологически активным агентом. Введение может быть системным или местным. Известны различные системы доставки, например инкапсуляция в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах, капсулах, и их можно использовать для введения соединения.

Способы введения включают, но без ограничения, парентеральное, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, пероральное, подъязычное, интраназальное, внутриглазное, внутриопухолевое, внутримозговое, внутривагинальное, трансдермальное, окулярное, ректальное, путем ингаляции или местно, особенно в ушах, носу, глазах или коже. Режим введения оставлен на усмотрение практикующего врача. В большинстве случаев введение приведет к высвобождению соединения в кровоток, ткань или клетку (клетки). В конкретном аспекте соединение вводят перорально.

Количество соединения формулы (I) или его формы, которое будет эффективным при лечении заболевания, вызванного аберрантным количеством транскриптов мРНК, зависит, например, от пути введения, заболевания, которое лечат, общего состояния здоровья субъекта, этнической принадлежности, возраста, веса и пола субъекта, диеты, времени и тяжести протекания заболевания, и следует устанавливать в соответствии с

мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента или субъекта.

В конкретных аспектах «эффективное количество» в контексте введения пациенту соединения формулы (I) или его форм или его композиции или лекарственного средства относится к количеству соединения формулы (I) или его форм, которое имеет терапевтический эффект и/или полезный эффект. В определенных конкретных аспектах «эффективное количество» в контексте введения пациенту соединения формулы (I) или его форм или его композиции или лекарственного средства приводит к одному, двум или более следующим эффектам: (i) уменьшает или ослабляет тяжесть заболевания; (ii) задерживает наступление заболевания; (iii) подавляет прогрессирование заболевания; (iv) уменьшает госпитализацию субъекта; (v) уменьшает продолжительность госпитализации субъекта; (vi) повышает выживаемость субъекта; (vii) улучшает качество жизни субъекта; (viii) уменьшает количество симптомов, связанных с заболеванием; (ix) уменьшает или ослабляет тяжесть симптома (симптомов), связанных с заболеванием; (x) уменьшает продолжительность симптома, связанного с соответствующим заболеванием; (xi) предотвращает рецидив симптома, связанного с заболеванием; (xii) подавляет развитие или наступление симптома заболевания; и/или (xiii) подавляет прогрессирование симптома, связанного с заболеванием. В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для восстановления количества РНК-транскрипта гена до количества РНК-транскрипта, выявляемого у здоровых пациентов или в клетках здоровых пациентов. В других аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для восстановления количества изоформы РНК и/или изоформы белка гена до количества изоформы РНК и/или изоформы белка, выявляемого у здоровых пациентов или в клетках здоровых пациентов.

В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для уменьшения аберрантного количества РНК-транскрипта гена, который связан с заболеванием. В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для уменьшения величины аберрантной экспрессии изоформы гена. В некоторых аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное, для того, чтобы приводить к существенному изменению количества РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), альтернативному варианту сплайсинга или изоформе.

В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для увеличения или уменьшения количества РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта) гена, которое является полезным для предотвращения и/или лечения заболевания. В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для увеличения или уменьшения количества альтернативного варианта сплайсинга РНК-транскрипта гена, которое является полезным для предотвращения и/или лечения

заболевания. В определенных аспектах эффективным количеством соединения формулы (I) или его форм является количество, эффективное для увеличения или уменьшения количества изоформы гена, которое является полезным для предотвращения и/или лечения заболевания. В данном документе описаны неограничивающие примеры эффективных количеств соединения формулы (I) или его форм.

Например, эффективным количеством может быть количество, требуемое для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантным количеством мРНК-транскрипта гена у субъекта-человека.

Обычно, эффективное количество будет в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 500 мг/кг/день для пациента, имеющего вес в диапазоне от приблизительно 1 кг до приблизительно 200 кг. Ожидается, что весом обычного субъекта является средний вес в диапазоне между приблизительно 70 и приблизительно 100 кг.

В рамках настоящего описания «эффективное количество» соединения формулы (I) или его форм для использования при изготовлении лекарственного средства, получении фармацевтического набора или в способе профилактики и/или лечения заболеваний у нуждающегося в этом субъекта-человека предназначено для включения количества в диапазоне от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 35000 мг.

Композиции, описанные в данном документе, составлены для введения субъекту любым путем доставки лекарственного средства, известным в данной области. Неограничивающие примеры включают пероральный, глазной, ректальный, буккальный, местный, назальный, офтальмологический, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болюс и инфузия), интрацеребральный, трансдермальный и легочный пути введения.

Аспекты, описанное в данном документе, включают использование соединения формулы (I) или его форм в фармацевтической композиции. В конкретном аспекте в данном документе описано использование соединения формулы (I) или его форм в фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения заболеваний у нуждающегося в этом субъекта-человека, включая введение эффективного количества соединения формулы (I) или его форм в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем. В конкретном аспекте субъектом-человеком является пациент с заболеванием, связанным с аберрантным количеством мРНК-транскрипта (транскриптов).

Соединение формулы (I) или его форма необязательно может быть в форме композиции, содержащей соединение или его формы и необязательный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Другие аспекты, представленные в данном документе, включают фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы (I) или его форм и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте фармацевтические композиции подходят для введения животному и/или человеку. фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть в любой форме, которая обеспечивает введение композиции субъекту.

В конкретном аспекте и в этом контексте термин «фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель» означает носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования у животных, а более конкретно у людей. Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту (например, адъюванту Фрейнда (полному и неполному)), вспомогательному веществу или носителю, с которым вводят терапевтическое средство. Такими фармацевтическими носителями могут быть стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Вода является специфическим носителем для внутривенно вводимых фармацевтических композиций. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, особенно для инъекционных растворов.

Типичные композиции и лекарственные формы содержат один или несколько вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармации, и неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и тому подобное. Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области, включая, без ограничения, способ, которым лекарственную форму будут вводить пациенту, и конкретные активные ингредиенты в лекарственной форме. Кроме того, в настоящем документе представлены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) или их формы, как описано в настоящем документе. Композиции и единичные дозированные формы могут принимать форму растворов или сиропов (необязательно с ароматизатором), суспензий (необязательно с ароматизатором), эмульсий, таблеток (например, жевательных таблеток), пилюль, капсул, гранул, порошка (необязательно для разведения), готовых форм с маскированным вкусом или с замедленным высвобождением и тому подобное.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции, которые подходят для перорального введения, можно представить в виде дискретных лекарственных форм, таких как, но без ограничения, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы, гранулы, порошок и жидкости. Такие лекарственные формы содержат заранее определенные количества активных ингредиентов и могут быть получены с помощью фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Примеры вспомогательных веществ, которые можно использовать в пероральных лекарственных формах, представленных в данном документе, включают, но без

ограничения, связующие, наполнители, дезинтегранты и смазывающие вещества.

Способы модулирования количества рнк-транскриптов, кодируемых определенными генами

В одном аспекте в данном документе описаны способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем в способах используют соединение, описанное в данном документе. В определенных аспектах геном является любой один из генов, описанных в данном документе. В определенных аспектах ген содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую неэндогенный интронный REMS. В одном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формы).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность,

кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его формы).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе.

В конкретном аспекте геном является ген, описанный в Таблице в этом раскрытии.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации

сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем транскрипт-предшественник, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способ включает введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте транскрипт-предшественник содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, включающие введение в контакт клетки с соединением формулы (I) или его формой. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел. В определенных аспектах клетку вводят в контакт с соединением формулы (I) или его формой в культуре клеток. В других аспектах клетку вводят в контакт с соединением формулы (I) или его формой у субъекта (например, субъекта-не человекоподобного животного или субъекта-человека).

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon из пре-мРНК-транскрипта, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon,

причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В некоторых аспектах пре-мРНК-транскрипт кодируется геном, раскрытым в данном документе (например, в таблице в данном документе).

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCB8, ABCC3, ADAM17, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, ANXA11, APIP, APPL2, ARHGAP1, ARL15, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATXN1, BECN1, BHMT2, BICD1, BTN3A1, C11orf30, C11orf73, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASC3, CASP7, CCDC122, CDH13, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, COPS7B, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHFR, DIAPH3, DNAJC13, DNMBP, DOCK1, DYRK1A, EIF2B3, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAF1, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FBN2, FER, FHOD3, FOCAD, GALC, GCFC2, GGACT, GLCE, GOLGA4, GOLGB1, GPSM2, GULP1, GXYLT1, HDX, HLTF, HMGA2, HNMT, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IFT57, IVD, KDM6A, KIAA1524, KIAA1715, LETM2, LOC400927, LRRC42, LUC7L3, LYRM1, MB21D2, MCM10, MED13L, MEDAG, MEMO1, MFN2, MMS19, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, MYLK, MYOF, NGF, NREP, NSUN4, NT5C2, OSMR, OXCT1, PAPD4, PCM1, PDE7A, PDS5B, PDXDC1, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PITPNB, PLEKHA1, PLSCR1, PMS1, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRSS23, PSMA4, PXK, RAF1, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RFWD2, RPA1, RPS10, SAMD4A, SAR1A, SCO1, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SLC12A2, SLC25A17, SLC44A2, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SNX7, SOS2, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAT1, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TASP1, TBC1D15, TCF12, TCF4, TIAM1, TJP2, TMC3, TMEM214, TNRC6A, TNS3, TOE1, TRAF3, TSPAN2,

TTC7B, TYW5, UBAP2L, URGCP, VAV2, WDR27, WDR37, WDR91, WNK1, XRN2, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232 и ZNF37BP.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCB8, ABCC3, ADAM17, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, ANXA11, APIP, APPL2, ARHGAP1, ARL15, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATXN1, BECN1, BHMT2, BICD1, BTN3A1, C11orf30, C11orf73, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASC3, CASP7, CCDC122, CDH13, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, COPS7B, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHFR, DIAPH3, DNAJC13, DNMBP, DOCK1, DYRK1A, EIF2B3, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAF1, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FBN2, FER, FHOD3, FOCAD, GALC, GCFC2, GGACT, GLCE, GOLGA4, GOLGB1, GPSM2, GULP1, GXYLT1, HDX, HLTF, HMGA2, HNMT, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IFT57, IVD, KDM6A, KIAA1524, KIAA1715, LETM2, LOC400927, LRRC42, LUC7L3, LYRM1, MB21D2, MCM10, MED13L, MEDAG, MEMO1, MFN2, MMS19, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, MYLK, MYOF, NGF, NREP, NSUN4, NT5C2, OSMR, OXCT1, PAPD4, PCM1, PDE7A, PDS5B, PDXDC1, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PITPNB, PLEKHA1, PLSCR1, PMS1, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRSS23, PSMA4, PXK, RAF1, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RFWD2, RPA1, RPS10, SAMD4A, SAR1A, SCO1, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SLC12A2, SLC25A17, SLC44A2, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SNX7, SOS2, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAT1, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TASP1, TBC1D15, TCF12, TCF4, TIAM1, TJP2, TMC3, TMEM214, TNRC6A, TNS3, TOE1, TRAF3, TSPAN2, TTC7B, TYW5, UBAP2L, URGCP, VAV2, WDR27, WDR37, WDR91, WNK1, XRN2, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232 и ZNF37BP.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3'

порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, AKT1, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APOA2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARMCX6, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DLGAP4, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A,

DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL39, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR,

MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCBP4, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKG1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA,

TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из APOA2, ASAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CRX, CTRC, DENND5A, DIAPH3, DMD, DNAH11, EIF2B3, GALC, HPS1, HTT, IKBKAP, KIAA1524, LMNA, MECP2, PAPD4, PAX6, PCCB, PITPNB, PTCH1, SLC34A3, SMN2, SPINK5, SREK1, TMEM67, VWF, XDH и XRN2.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего

пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APOA2, APP, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L,

DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC,

MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKCA, PRKDC, PRKΓ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P,

TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, которым не является SMN2.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3'

порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит

нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид. В некоторых аспектах интрон дополнительно содержит в 5’-3’ порядке: 5’-сайт сплайсинга, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга впереди iREMS. В некоторых аспектах пре-мРНК-транскрипт кодируется геном, раскрытым в данном документе (например, в таблице в данном документе).

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5’-3’ порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA10, ABCB8, ABCC3, ACTA2, ADAL, ADAMTS1, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF3, AGPAT4, AKAP3, ANK1, ANK3, ANKRA2, ANKRD33B, ANKRD36, AP4B1-AS1, APIP, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGEF16, ARID5B, ARL15, ARL9, ARMCX6, ASIC1, ATG5, ATP2A3, ATXN1, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BHMT2, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BTG2, BTN3A1, C10orf54, C11orf70, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C19orf47, C1orf86, C3, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CASP7, CCDC122, CCDC79, CCER2, CCNF, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP170, CEP192, CFH, CHEK1, CIITA, CLDN23, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNRIP1, CNTD1, COL11A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CPSF4, CRISPLD2, CRLF1, CRYBG3, CRYL1,

CSNK1E, CSNK1G1, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DAGLB, DCAF17, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX50, DEGS1, DEPTOR, DFNB59, DIRAS3, DLG5, DLGAP4, ДНКН8, DNAJC13, DNAJC27, DNMBP, DOCK11, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EFEMP1, EGR3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENPP1, EP300, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, EVC, EVC2, F2R, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL6, FCHO1, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GGACT, GLCE, GNAQ, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HDX, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HMGA2, HMGN3-AS1, HNMT, HOOK3, HPS1, HSPA1L, HTATIP2, IFT57, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INPP5K, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, IVD, KAT6B, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LETM2, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LOC400927, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LSAMP, LUM, LYPD1, LYRM1, MAFB, MAMDC2, MAN2A1, MAN2C1, MAPK13, MASP1, MB, MB21D2, MC4R, MCM10, MED13L, MEGF6, MFN2, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MN1, MOXD1, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, MYCBP2, NA, NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF, NGF, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT1, OXCT2, PAIP2B, PBLD, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PEAR1, PHACTR3, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNM3, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHH2, PLSCR1, PNISR, PODN, POLN, POLR1A, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R26, PPP3CA, PRKCA, PRKГ1, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, PXK, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RAF1, RAPGEF1, RARS, RARS2, RBBP8, RBKS, RDX, RERE, RFX3-AS1, RGCC, ROR1, ROR2, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SCAPHK9, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SLC12A2, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC44A2, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SNED1, SNX7, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPATA18, SPATA5, SPDYA, SPEF2, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAC2, STAT4, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TASP1, TCF12, TCF4, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THBS2, TIAM1, TMC3, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNRC6A, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TTC7B, TUBE1, TXNIP, TYW5, URGCP, USP27X, UVRAG, VAV2, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWF, WDR27, WDR91, WISP1, WNK1, WNT10B, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZCCHC8, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF138, ZNF212, ZNF232, ZNF350, ZNF431, ZNF660, ZNF680, ZNF79 и ZNF837.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации

сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA10, ABCB8, ABCC3, ACTA2, ADAL, ADAMTS1, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF3, AGPAT4, AKAP3, ANK1, ANK3, ANKRA2, ANKRD33B, ANKRD36, AP4B1-AS1, APIP, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGEF16, ARID5B, ARL15, ARL9, ARMCX6, ASIC1, ATG5, ATP2A3, ATXN1, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BHMT2, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BTG2, BTN3A1, C10orf54, C11orf70, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C19orf47, C1orf86, C3, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CASP7, CCDC122, CCDC79, CCER2, CCNF, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP170, CEP192, CFH, CHEK1, CIITA, CLDN23, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNRIP1, CNTD1, COL11A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CPSF4, CRISPLD2, CRLF1, CRYBG3, CRYL1, CSNK1E, CSNK1G1, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DAGLB, DCAF17, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX50, DEGS1, DEPTOR, DFNB59, DIRAS3, DLG5, DLGAP4, ДНКН8, DNAJC13, DNAJC27, DNMBP, DOCK11, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EFEMP1, EGR3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENPP1, EP300, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, EVC, EVC2, F2R, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL6, FCHO1, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GGACT, GLCE, GNAQ, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HDX, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HMGA2, HMGN3-AS1, HNMT, HOOK3, HPS1, HSPA1L, HTATIP2, IFT57, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INPP5K, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, IVD, KAT6B, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LETM2, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LOC400927, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LSAMP, LUM, LYPD1, LYRM1, MAFB, MAMDC2, MAN2A1, MAN2C1, MAPK13, MASP1, MB, MB21D2, MC4R, MCM10, MED13L, MEGF6, MFN2, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MN1, MOXD1, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, MYCBP2, NA,

NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF, NGF, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT1, OXCT2, PAIP2B, PBLD, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PEAR1, PHACTR3, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNM3, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHH2, PLSCR1, PNISR, PODN, POLN, POLR1A, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R26, PPP3CA, PRKCA, PRKГ1, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, PXK, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RAF1, RAPGEF1, RARS, RARS2, RBBP8, RBKS, RDX, RERE, RFX3-AS1, RGCC, ROR1, ROR2, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SCAPHK9, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SLC12A2, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC44A2, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SNED1, SNX7, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPATA18, SPATA5, SPDYA, SPEF2, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAC2, STAT4, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TASP1, TCF12, TCF4, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THBS2, TIAM1, TMC3, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNRC6A, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TTC7B, TUBE1, TXNIP, TYW5, URGCP, USP27X, UVRAG, VAV2, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWF, WDR27, WDR91, WISP1, WNK1, WNT10B, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZCCHC8, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF138, ZNF212, ZNF232, ZNF350, ZNF431, ZNF660, ZNF680, ZNF79 и ZNF837. В некоторых аспектах интрон дополнительно содержит первый 5'-сайт сплайсинга, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга впереди iREMS.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, AKT1, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A,

ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APOA2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARMCX6, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DLGAP4, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP,

GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL39, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCBP4, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1,

PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKΓ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29,

VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из APOA2, ASAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CRX, CTRC, DENND5A, DIAPH3, DMD, DNAH11, EIF2B3, GALC, HPS1, HTT, IKBKAP, KIAA1524, LMNA, MECP2, PAPD4, PAX6, PCCB, PITPNB, PTCH1, SLC34A3, SMN2, SPINK5, SREK1, TMEM67, VWF, XDH и XRN2.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR,

AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APOA2, APP, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1,

GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5,

PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKCA, PRKDC, PRKΓ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29,

VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, которым не является SMN2.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В отдельном аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение в контакт клетки

или клеточного лизата, содержащего пре-мРНК-транскрипт, с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: эндогенный или неэндогенный интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом пре-мРНК-транскриптом является пре-мРНК-транскрипт гена, который не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В определенных аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является первичная клетка (клетки) или клетка (клетки) из клеточной линии. В некоторых аспектах клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является фибробласт (фибробласты), иммунная клетка (клетки) или мышечная клетка (клетки). В некоторых вариантах осуществления клеткой (клетками), контактировавшей или культивируемой с соединением формулы (I) или его формой, является раковая клетка. Неограничивающие примеры клеточных линий включают клетки 3T3, 4T1, 721, 9L, A2780, A172, A20, A253, A431, A-549, ALC, B16, B35, BCP-1, BEAS-2B, bEnd.3, BHK, BR 293, BT2O, BT483, BxPC3, C2C12, C3H-10T1/2, C6/36, C6, Cal-27, CHO, COR-L23, COS, COV-434, CML T1, CMT, CRL7O3O, CT26, D17, DH82, DU145, DuCaP, EL4, EM2, EM3, EMT6, FM3, H1299, H69, HB54, HB55, HCA2, HD-1994, HDF, HEK-293, HeLa, Hepa1c1c7, HL-60, HMEC, Hs578T, HsS78Bst, HT-29, HTB2, HUVEC, Jurkat, J558L, JY, K562, Ku812, KCL22, КГ1, KYO1, LNCap, Ma-Mel, MC-38, MCF-7, MCF-10A, MDA-MB-231, MDA-MB-468, MDA-MB-435, MDCK, MG63, MOR/0,2R, MOHO-MAC 6, MRC5, MTD-1A, NCI-H69, NIH-3T3, NALM-1, NS0, NW-145, OPCN, OPCT, PNT-1A, PNT-2, Raji, RBL, RenCa, RIN-5F, RMA, Saos-2, Sf21, Sf9, SH-SY5Y, SiHa, SKBR3, SKOV-3, T2, T-47D, T84, THP1, U373, U87, U937, VCaP, Vero, VERY, W138, WM39, WT-49, X63, YAC-1 и YAR. В одном аспекте клетки получают у пациента. В другом аспекте клетками пациента являются клетки GM03813. В другом аспекте клетками пациента являются клетки GM04856, GM04857, GM09197, GM04281, GM04022, GM07492.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с соединением формулы (I) или его формой в течение периода 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа или более. В других аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с соединением формулы (I) или его формой в течение периода от 15 минут до 1 часа, 1-2

часа, 2-4 часа, 6-12 часов, 12-18 часов, 12-24 часа, 28-24 часа, 24-48 часов, 48-72 часа.

В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 0,01 мкМ, 0,05 мкМ, 1 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ, 75 мкМ, 100 мкМ или 150 мкМ. В других аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 175 мкМ, 200 мкМ, 250 мкМ, 275 мкМ, 300 мкМ, 350 мкМ, 400 мкМ, 450 мкМ, 500 мкМ, 550 мкМ 600 мкМ, 650 мкМ, 700 мкМ, 750 мкМ, 800 мкМ, 850 мкМ, 900 мкМ, 950 мкМ или 1 мМ. В некоторых аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет 5 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 150 нМ, 200 нМ, 250 нМ, 300 нМ, 350 нМ, 400 нМ, 450 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ или 950 нМ. В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, причем определенная концентрация составляет между 0,01 мкМ и 0,1 мкМ, 0,1 мкМ и 1 мкМ, 1 мкМ и 50 мкМ, 50 мкМ и 100 мкМ, 100 мкМ и 500 мкМ, 500 мкМ и 1 нМ, 1 нМ и 10 нМ, 10 нМ и 50 нМ, 50 нМ и 100 нМ, 100 нМ и 500 нМ, 500 нМ и 1000 нМ. В определенных аспектах, описанных в данном документе, клетку (клетки) вводят в контакт или культивируют с определенной концентрацией соединения формулы (I) или его форм, что приводит к существенному изменению количества РНК-транскрипта (например, мРНК-транскрипта), альтернативно сплайсированного варианта или изоформы гена (например, гена, описанного в данном документе, ниже).

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В одном аспекте в данном документе представлены способы модификации

сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В отдельном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена у субъекта, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS (например, эндогенный интронный REMS или неэндогенный интронный REMS), причем способы включают введение субъекту соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, и при этом ген выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, AKT1, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APOA2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARMCX6, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2,

BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DLGAP4, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1,

HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL39, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCBP4, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKГ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60,

PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395,

ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В конкретном аспекте вышеизложенного предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте вышеизложенного предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте вышеизложенного предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM33, ADAMTS1, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARMCX3, ARMCX6, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND5A, DEPTOR, DFNB59, DGCR2, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3,

DLC1, DLG5, DLGAP4, ДНКН8, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM198B, FAM20A, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM65A, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXO9, FBXL6, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GCFC2, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HOOK3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INPP5K, INSIG1, INTU, IQCE, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIF14, KIF2A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMAN2L, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MAP4K4, MAPK13, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR,

NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PBLD, PCBP2, PCBP4, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PEAR1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKΓ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SGK3, SGOL2, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A17, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SOCS2, SON, SORBS2, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TENC1, TENM2, TEP1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7,

TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2G2, UBE2V1, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC5B, URGCP, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR91, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF431, ZNF583, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF74, ZNF764, ZNF778, ZNF780A, ZNF79, ZNF827, ZNF837, ZNF839 и ZNF91.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCA1, ABCB7, ABCC1, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM33, AFF2, AGK, AGPAT3, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK2, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRD17, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, APAF1, APLP2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP22, ARID1A, ARID2, ARMCX3, ASAP1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2C1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BEND6, BICD1, BIN1, BNC1, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BZW1, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C9orf69, CAB39, CALU, CAMKK1, CAPNS1, CASC3, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC88A, CCDC92, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CEP68, CFLAR, CHD8, CIZ1, CLIC1, CLK4, CNOT1, COG1, COL12A1, COL1A1, COL6A1, COPS7B, CPEB2, CREB5, CRLS1, CRTAP, CSDE1, CSNK1A1, CTDSP2, CTNND1, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYBRD1, CYP51A1, DAB2, DACT1, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCBLD2, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDR1, DDX39B, DDX42, DENND1A, DENND1B, DENND5A, DGCR2, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DNM2, DOCK1, DPP8, DSEL, DST, DSTN, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EGR1, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ENG, ENPP2, ENSA, EPN1, EPT1, ERC1, ERGIC3, ETV5, EXO1, EXTL2, EYA3, FADS1, FADS2, FAF1, FAM111A, FAM198B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM65A, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD5-AS1, FGFRL1, FHOD3, FLII, FLNB, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FUS, FYN, GABPB1, GALC, GALNT1, GAS7, GBA2, GCFC2, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GMIP, GNA13, GNAS, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR89A, GPSM2, GREM1, GRK6, GSE1, GTF2H2B, ИМЕЕТ2, HAT1, HAUS3, HAUS6, HDAC7, HEG1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGB1, HMGCR, HMGCS1, HMOX1, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HTT,

IARS, IDH1, IDI1, IGF2BP2, IL6ST, INHBA, INSIG1, IQCE, ITGAV, ITGB5, ITM2C, ITSN1, KANSL3, KCNK2, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIF14, KIF2A, KIF3A, KLC1, KLC2, KLF6, KLHL7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP2-3, LAMA2, LAMB1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LGALS8, LIMS1, LINC00341, LINC00657, LMAN2L, LMO7, LONP1, LOX, LRCH4, LRIG1, LRP8, LRRC8A, LSS, LTBR, LUC7L2, LZTS2, MADD, MAGED4, MAGED4B, MAN1A2, MAP4K4, MBD1, MBOAT7, MDM2, MED1, MEDAG, MEF2D, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MICAL2, MINPP1, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLST8, MMAB, MMS19, MMS22L, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MYADM, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NAA35, NADK, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFE2L1, NFX1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NOL10, NOMO3, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, ODF2, OS9, OSBPL6, OSMR, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PCBP2, PCBP4, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE4A, PDE7A, PDLIM7, PDXDC1, PEPD, PEX5, PFKP, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGU, PIK3C2B, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PLAU, PLEC, PLEKHB2, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, POLE3, POLR3D, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPHLN1, PPIP5K1, PPP1R12A, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKDC, PRMT1, PRNP, PRSS23, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PTK2B, PTPN14, PUF60, PUS7, PVR, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB34, RAD1, RAD23B, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RARG, RASSF8, RBCK1, RBFOX2, RBM10, RCC1, RFTN1, RFWD2, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF38, RNFT1, RPL10, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24B, SEC61A1, SEPT9, SERPINE2, SF1, SGOL2, SH3RF1, SKIL, SLC25A17, SLC39A3, SLC41A1, SLC4A4, SLC7A6, SLC7A8, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMN2, SMPD4, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNHG16, SNX14, SOCS2, SON, SOS2, SPATA20, SPATS2, SPG20, SPRED2, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRSF3, STARD4, STAT1, STAT3, STAU1, STC2, STEAP2, STRIP1, STRN3, STX16, SUPT20H, SYNE1, SYNE2, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TANC2, TARBP1, TARS, TBC1D15, TBL2, TCF7L2, TENC1, TENM2, TEP1, TET3, TFCP2, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, THADA, THAP4, THRB, TIMP2, TJP2, TLE3, TLK1, TMEM154, TMEM47, TMEM63A, TNC, TNFAIP3, TNFRSF12A, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNS1, TNS3, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53INP1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRMT1L, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSPAN2, TTC7A, TUBB2C, TUBB3, TXNL1, TXNRD1, U2SURP, UBAP2L, UBE2G2, UBE2V1, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC5B, USP19, USP7, VANGL1, VARS2, VCL, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS51, VWA8, WDR19, WDR37, WDR48, WIPF1, WNT5B, WSB1, WWTR1, XIAP, XRN2, YAP1, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC11, ZEB1,

ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZHX3, ZMIZ1, ZMYM2, ZNF12, ZNF148, ZNF219, ZNF227, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF281, ZNF335, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF583, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF674, ZNF74, ZNF764, ZNF778, ZNF780A, ZNF827, ZNF839 и ZNF91.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCB8, ANKRD36, APLP2, ARHGAP12, ARMCX6, ASAP1, ATG5, AXIN1, BIRC6, C1orf86, CDC42BPA, CLTA, DYRK1A, ERGIC3, FBXL6, FOXM1, GGCT, KAT6B, KDM6A, KIF3A, KMT2D, LARP7, LYRM1, MADD, MAN2C1, MRPL55, MYCBP2, MYO9B, PNISR, RAP1A, RAPGEF1, SENP6, SH3YL1, SLC25A17, SMN2, SREK1, STRN3, TAF2, TMEM134, VPS29, ZFAND1 и ZNF431.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCB8, ANKRD36, ARHGAP12, ARMCX6, ATG5, BIRC6, C1orf86, CLTA, DYRK1A, FBXL6, KAT6B, KDM6A, KMT2D, LYRM1, MAN2C1, MRPL55, MYCBP2, PNISR, RAPGEF1, SENP6, SH3YL1, TMEM134 и ZNF431.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCA10, ABCC1, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAMTS1, ADAMTS5, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPS, AKAP3, ANK1, ANK2, ANK3, ANKRD33B, ANXA11, ANXA6, AP4B1-AS1, ARHGEF16, ARID5B, ARL9, ARMCX3, ASAP1, ASIC1, ATP2A3, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BIN3-IT1, BIRC3, BTG2, C10orf54, C11orf70, C11orf73, C11orf94, C12orf56, C19orf47, C3, C4orf27, C7orf31, C8orf34, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CCDC79, CCER2, CCNF, CDCA7, CDKAL1, CELSR1, CEMIP, CEP170, CFH, CIITA, CLDN23, CMAHP, CNGA4, CNTD1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CRISPLD2, CRLF1, CRYL1, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND5A, DEPTOR, DFNB59, DGKA, DHFR, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DLG5, ДНКН8, DNAJC27, DOCK1, DOCK11, DYNC1I1, DZIP1L, EBF1, EFEMP1, EGR3, EIF2B3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENPP1, ERCC8, ESM1, EVC2, F2R, FAM160A1, FAM198B, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXO9, FCHO1, FER, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALC, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GNAQ, GOLGB1, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HLTF, HMGN3-AS1, HMOX1, HOOK3, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1524, KIAA1715, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LSAMP, LUM, LYPD1, LYRM1, MAFB, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAPK13, MASP1, MB, MC4R, MEDAG, MEGF6, MEMO1, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MMS19, MN1, MOXD1, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, MYO1D, NA, NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF,

NEURL1B, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, NTNG1, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT2, PAIP2B, PAPD4, PBLD, PCM1, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PDXDC1, PEAR1, PEPD, PHACTR3, PI4K2B, PIK3R1, PIM2, PITPNB, PITPNM3, PLAU, PLEK2, PLEKHA6, PLEKHH2, PLXNC1, PMS1, PODN, POLN, POLR1A, POSTN, PPM1E, PPP3CA, PRKCA, PRKDC, PRKГ1, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RARS, RBBP8, RBKS, RCC1, RDX, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RNFT1, ROR1, ROR2, RWDD4, SCAPHK9, SCO1, SEC22A, SHROOM3, SIGLEC10, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SMYD3, SNED1, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPDYA, SPEF2, SQRDL, STAC2, STAT1, STAT4, STEAP2, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TARBP1, TEX21P, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THADA, THBS2, THRB, TMEM102, TMEM119, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNC, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNS3, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRAF3, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TXNIP, UNC5B, USP27X, UVRAG, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR91, WISP1, WNT10B, XRN2, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF212, ZNF350, ZNF660, ZNF79 и ZNF837.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCA10, ACTA2, ADAL, ADAMTS1, ADAMTS5, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF3, AKAP3, ANK1, ANK3, ANKRD33B, AP4B1-AS1, ARHGEF16, ARID5B, ARL9, ASIC1, ATP2A3, B3GALT2, B3GNT6, BCL2L15, BCYRN1, BIN3-IT1, BIRC3, BTG2, C10orf54, C11orf70, C11orf94, C12orf56, C19orf47, C3, C7orf31, C8orf34, CA13, CA3, CACNA2D2, CACNB1, CADM1, CAND2, CCDC79, CCER2, CCNF, CELSR1, CEMIP, CEP170, CFH, CIITA, CLDN23, CMAHP, CNGA4, CNTD1, COL11A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, CPA4, CPQ, CRISPLD2, CRLF1, CRYL1, CYB5R2, CYGB, CYP1B1, DCLK1, DCN, DDIT4L, DDX50, DEGS1, DEPTOR, DFNB59, DIRAS3, DLG5, ДНКН8, DNAJC27, DOCK11, DYNC1I1, DZIP1L, EFEMP1, EGR3, ELN, ELP4, EMX2OS, ENPP1, ERCC8, ESM1, EVC2, F2R, FAM160A1, FAM20A, FAM46B, FAM65B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXO9, FCHO1, $FGFR_2$, FGL2, FLT1, FRAS1, FSCN2, GAL3ST4, GALNT15, GATA6, GBGT1, GCNT1, GDF6, GNAQ, GPR183, GPR50, GPRC5A, GPRC5B, GRTP1, GUCA1B, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ3, HAVCR2, HDAC5, HECTD2-AS1, HEPH, HEY1, HMGN3-AS1, HOOK3, HSPA1L, HTATIP2, IGDCC4, IGF2R, IGFBP3, IL16, INA, INTU, IQCG, ITGA11, ITGA8, ITGB8, ITIH1, ITPKA, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1755, НАБОР, KLF17, KLRG1, KRT7, KRTAP1-1, KRTAP1-5, L3MBTL2, LAMB2P1, LGI2, LGR_4, LHX9, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LMOD1, LRBA, LRP4, LRRC32, LRRC39, LSAMP, LUM, LYPD1, MAFB, MAMDC2, MAN2A1, MAPK13, MASP1, MB, MC4R, MEGF6, MIAT, MIR612, MLLT10, MMP10, MMP24, MN1, MOXD1, MRVI1, MSH4, MTERF3, MXRA5, NA, NAALADL2, NAE1, NAGS, NDNF, NGFR, NHLH1, NLN, NOTCH3,

NOTUM, NOVA2, NOX4, NRROS, OCLN, OLR1, OSBPL10, OXCT2, PAIP2B, PBLD, PDE1C, PDE5A, PDGFD, PDGFRB, PDS5B, PEAR1, PHACTR3, PI4K2B, PIK3R1, PIM2, PITPNM3, PLEK2, PLEKHA6, PLEKHH2, PODN, POLN, POLR1A, PPM1E, PPP3CA, PRKCA, PRKГ1, PRPH2, PRRG4, PRUNE2, PSMD6-AS2, PTGIS, PTX3, RAB30, RAB38, RAB44, RAD9B, RARS, RBBP8, RBKS, RDX, RFX3-AS1, RGCC, ROR1, ROR2, SCAPHK9, SHROOM3, SIGLEC10, SLC24A3, SLC35F3, SLC39A10, SLC46A2, SLC4A11, SLC6A15, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMG1P3, SMTN, SNED1, SORBS2, SORCS2, SOX7, SPDYA, SPEF2, STAC2, STAT4, STK32B, STRN4, STS, STXBP6, SULF1, SVEP1, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, TAGLN3, TANGO6, TEX21P, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGM2, THBS2, TMEM102, TMEM119, TMEM256-PLSCR3, TMEM50B, TNFAIP8L3, TNFRSF14, TNRC18P1, TNXB, TP53AIP1, TPRG1, TRIM66, TRPC4, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN7, TSSK3, TXNIP, USP27X, UVRAG, VIM-AS1, VPS41, VSTM2L, VWF, WDR91, WISP1, WNT10B, YDJC, ZBTB26, ZCCHC5, ZFP82, ZMIZ1-AS1, ZNF212, ZNF350, ZNF660, ZNF79 и ZNF837.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCB8, ABCC3, ADAM17, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, ANXA11, APIP, APLP2, ARHGAP1, ARL15, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATXN1, AXIN1, BECN1, BHMT2, BICD1, BTN3A1, C11orf30, C11orf73, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASC3, CASP7, CCDC122, CDH13, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, COPS7B, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DAGLB, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHFR, DIAPH3, DLGAP4, DNAJC13, DNMBP, DOCK1, DYRK1A, EIF2B3, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERCC1, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAF1, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FAM198B, FBN2, FER, FHOD3, FOCAD, GALC, GCFC2, GGACT, GGCT, GLCE, GOLGA4, GOLGB1, GPSM2, GULP1, GXYLT1, HAT1, HDX, HLTF, HMGA2, HNMT, HPS1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IFT57, INPP5K, IVD, KDM6A, KIAA1524, KIAA1715, LETM2, LOC400927, LRRC42, LUC7L3, LYRM1, MADD, MB21D2, MCM10, MED13L, MEDAG, MEMO1, MFN2, MMS19, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, MYLK, MYOF, NGF, NREP, NSUN4, NT5C2, OSMR, OXCT1, PAPD4, PCM1, PDE7A, PDS5B, PDXDC1, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PITPNB, PLEKHA1, PLSCR1, PMS1, POMT2, PPARG, PPHLN1, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PXK, RAF1, RAP1A, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RFWD2, RNFT1, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SAR1A, SCO1, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SKA2, SLC12A2, SLC25A17, SLC44A2, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SNX7, SOS2, SPATA18, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAT1, STRN3, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TASP1, TBC1D15, TCF12, TCF4, TIAM1, TJP2, TMC3, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TNRC6A, TNS3, TOE1, TRAF3, TRIM65, TSPAN2, TTC7B, TUBE1, TYW5, UBAP2L, UBE2V1, URGCP, VAV2, VPS29, WDR27, WDR37, WDR91, WNK1, XRN2, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232, ZNF37BP и ZNF680.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCB8, ABCC3,

ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, APIP, ARHGAP1, ARL15, ATXN1, BECN1, BHMT2, BTN3A1, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASP7, CCDC122, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DAGLB, DCAF17, DLGAP4, DNAJC13, DNMBP, DYRK1A, ENAH, EP300, ERCC1, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FBN2, GGACT, GLCE, GULP1, GXYLT1, HDX, HMGA2, HNMT, HPS1, IFT57, INPP5K, IVD, KDM6A, LETM2, LOC400927, LRRC42, LYRM1, MB21D2, MCM10, MED13L, MFN2, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, NGF, OXCT1, PDS5B, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PLEKHA1, PLSCR1, POMT2, PPARG, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRUNE2, PXK, RAF1, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SKA2, SLC12A2, SLC44A2, SNX7, SPATA18, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STXBP6, TASP1, TCF12, TCF4, TIAM1, TMC3, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TNRC6A, TTC7B, TUBE1, TYW5, URGCP, VAV2, WDR27, WDR91, WNK1, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232 и ZNF680.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABHD10, ADAL, ADAM17, ADAM23, ADAMTS19, AGPAT4, AGPS, AKAP8L, AKT1, ANKRD13C, ANXA11, APIP, APPL2, ARHGAP1, ARHGAP5, ARL15, ARL5B, ARSJ, ASAP1, ATF6, BECN1, BHMT2, BIN3, BNC2, BTBD10, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C11orf30, C11orf73, C11orf76, C12orf4, C2orf47, CACNB1, CACNB4, CADM2, CCNL2, CDH18, CENPI, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CHEK1, CHRM2, CMAHP, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COPS7B, CRISPLD2, CRYBG3, CUX1, DAAM1, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND4A, DENND5A, DET1, DGK1, DHFR, DIAPH3, DLG5, DMXL1, DNAJA4, DNMBP, DYRK1A, DZIP1L, ELMO2, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERC2, EVC, EXOC3, EXOC6B, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM208B, FAM49B, FAM69B, FBN2, FBXL16, FBXO9, FGD4, FHOD3, GALC, GBP1, GLCE, GNG12, GOLGB1, GTSF1, GXYLT1, HDAC5, HDX, HMGXB4, HOXB3, HSD17B4, HTT, IFT57, IKBKAP, INO80, IPP4B, INVS, ITCH, IVD, KDM6A, KDSR, KIAA1524, KIAA1715, KIDINS220, KIF21A, L3MBTL2, LGALS3, LINCR-0002, LINGO2, LOC400927, LPHN1, LRRC1, LRRC42, LYRM1, MACROD2, MANEA, MAPK10, MARCH7, MARCH8, MDN1, MEAF6, MEMO1, MFN2, MLLT10, MMS19, MORF4L1, MRPL39, MRPL45, MRPS28, $MTMR_3$, MYB, MYCBP2, MYLK, NEDD4, NFASC, NGF, NIPA1, NLGN1, NLN, NREP, NSUN4, NUPL1, OSBPL3, PAPD4, PBX3, PCDH10, PDE3A, PDE7A, PDXDC1, PDXDC2P, PELI1, PIGN, PITPNB, PMS1, PNISR, POMT2, PPARG, PPFIBP1, PRPF31, PSMA4, PXK, RAB23, RAF1, RAPGEF1, RASIP1, RBBP8, RCOR3, RERE, RGL1, RNF130, RNF144A, RNF213, RPF2, RPS10, SAMD4A, SCO1, SENP6, SF3B3, SGIP1, SGMS1, SGPL1, SH2B3, SKP1, SLC12A2, SLC25A16, SLC25A17, SMOX, SNAP23, SNX24, SNX7, SOCS6, SOGA2, SORCS1, SPIDR, SPRYD7, SREK1, SSBP1, STRAD8, STXBP4, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TARBP1, TASP1, TBCA, TBL1XR1, TCF4, TEKT4P2, TET1, TIAM1, TJAP1, TJP2, TMEM214, TMX3, TNRC6A, TRAF3, TRIM65, TSPAN7, TXNL4B, UBE2D3, UBE2L3, UBN2, UNC13B, URGCP-MRPS24, UVRAG, VDAC2, WDR27, WDR90, WHSC2, WNK1, XRN2, ZFP82,

ZMIZ2, ZNF138, ZNF208, ZNF212, ZNF280D, ZNF350, ZNF37BP, ZNF426, ZNF618, ZNF680, ZNF730, ZNF777, ZNF7804A, ZNF836 и ZSCAN25.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из APOA2, ASAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CRX, CTRC, DENND5A, DIAPH3, DMD, DNAH11, EIF2B3, GALC, HPS1, HTT, IKBKAP, KIAA1524, LMNA, MECP2, PAPD4, PAX6, PCCB, PITPNB, PTCH1, SLC34A3, SMN2, SPINK5, SREK1, TMEM67, VWF, XDH и XRN2.

В другом конкретном аспекте вышеизложенного ген выбирают из ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APOA2, APP, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DMD, DMXL1, ДНКН8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN,

DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, $FGFR_2$, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, ИМЕЕТ2, ИМЕЕТ3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR_4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, $MTMR_3$, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2,

MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKCA, PRKDC, PRKΓ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCAPHK9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102,

TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25.

В другом аспекте ген не является SMN2.

В другом аспекте ген не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом аспекте ген не выбирают из ABHD10, ADAM12, AKT1, ANXA11, APLP2, APPL2, ARMCX6, ATG5, AXIN1, BAIAP2, CCNB1IP1, CCT7, CEP57, CSF1, DLGAP4, EPN1, ERGIC3, FOXM1, GGCT, GRAMD3, HSD17B4, LARP7, LRRC42, MADD, MAN1B1, MRPL39, PCBP4, PPHLN1, PRKACB, RAB23, RAP1A, RCC1, SMN2, SREK1, STRN3 и TNRC6A.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена у субъекта, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS (например, эндогенный интронный REMS или неэндогенный интронный REMS), причем способы включают введение субъекту соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-

транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В другом отдельном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена у субъекта, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит неэндогенный интронный REMS, причем способы включают введение субъекту соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для модулирования количества одного, двух, трех или более РНК-транскриптов гена, описанного в данном документе, включающие введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный

раздел.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит ДНК нуклеотидную последовательность, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для модулирования у субъекта количества продукта гена (такого как РНК-транскрипт или белок), причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В конкретном аспекте геном является ген, описанный в Таблице в этом раскрытии.

В определенных аспектах соединением формулы (I) или его формами, контактировавшими или культивируемыми с клеткой (клетками) или вводимыми субъекту, является соединение, описанное в данном документе.

В Таблице 3 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 3

Таблица 3
ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, AKT1, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APLP2, APOA2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARMCX6, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG5, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281,

Таблица 3
BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C1orf86, C10orf54, C11orf30, C11orf70, C11orf73, C11orf76, C11orf94, C12orf4, C12orf56, C14orf132, C17orf76-AS1, C19orf47, C2orf47, C3, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C7orf31, C8orf34, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, C9orf69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DLGAP4, DMD, DMXL1, DNAH8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPN1, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, FGFR2, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1,

Таблица 3
GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1, GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, HAS2, HAS3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC42, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MADD, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL39, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR3, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1,

Таблица 3
NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCBP4, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPHLN1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKCA, PRKDC, PRKГ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RCC1, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCARNA9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, PTCH1, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMN2, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN3, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1, SUPT20H, SVEP1, SYNE1,

Таблица 3
SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNRC6A, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 и ZSCAN25

В Таблице 4 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 4

Таблица 4
ABCA1, ABCB7, ABCC1, ABHD10, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2,

Таблица 4
ADAM12, ADAM15, ADAM17, ADAM33, AFF2, AGK, AGPAT3, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK2, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRD17, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, AP2B1, APAF1, APLP2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP22, ARID1A, ARID2, ARMCX3, ASAP1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2C1, ATXN3, AURKA, AXIN1, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BEND6, BICD1, BIN1, BNC1, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BZW1, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C4orf27, C5orf24, C6orf48, C9orf69, CAB39, CALU, CAMKK1, CAPNS1, CASC3, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC88A, CCDC92, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CEP68, CFLAR, CHD8, CIZ1, CLIC1, CLK4, CNOT1, COG1, COL12A1, COL1A1, COL6A1, COPS7B, CPEB2, CREB5, CRLS1, CRTAP, CSDE1, CSNK1A1, CTDSP2, CTNND1, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYBRD1, CYP51A1, DAB2, DACT1, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCBLD2, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDR1, DDX39B, DDX42, DENND1A, DENND1B, DENND5A, DGCR2, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIS3L, DKFZp434M1735, DKK3, DLC1, DNM2, DOCK1, DPP8, DSEL, DST, DSTN, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EGR1, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ENG, ENPP2, ENSA, EPN1, EPT1, ERC1, ERGIC3, ETV5, EXO1, EXTL2, EYA3, FADS1, FADS2, FAF1, FAM111A, FAM198B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM65A, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD5-AS1, FGFRL1, FHOD3, FLII, FLNB, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FOXM1, FUS, FYN, GABPB1, GALC, GALNT1, GAS7, GBA2, GCFC2, GGCT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GMIP, GNA13, GNAS, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR89A, GPSM2, GREM1, GRK6, GSE1, GTF2H2B, HAS2, HAT1, HAUS3, HAUS6, HDAC7, HEG1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGB1, HMGCR, HMGCS1, HMOX1, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IGF2BP2, IL6ST, INHBA, INSIG1, IQCE, ITGAV, ITGB5, ITM2C, ITSN1, KANSL3, KCNK2, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIF14, KIF2A, KIF3A, KLC1, KLC2, KLF6, KLHL7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP2-3, LAMA2, LAMB1, LARP4, LARP7, LATS2, LDLR, LEMD3, LGALS8, LIMS1, LINC00341, LINC00657, LMAN2L, LMO7, LONP1, LOX, LRCH4, LRIG1, LRP8, LRRC8A, LSS, LTBR, LUC7L2, LZTS2, MADD, MAGED4, MAGED4B, MAN1A2, MAP4K4, MBD1, MBOAT7, MDM2, MED1, MEDAG, MEF2D, MEIS2, MEMO1, MEPCE,

Таблица 4
MFGE8, MICAL2, MINPP1, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLST8, MMAB, MMS19, MMS22L, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MYADM, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NAA35, NADK, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFE2L1, NFX1, NID1, NID2, NIPA1, NKX3-1, NOL10, NOMO3, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, ODF2, OS9, OSBPL6, OSMR, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PCBP2, PCBP4, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE4A, PDE7A, PDLIM7, PDXDC1, PEPD, PEX5, PFKP, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGU, PIK3C2B, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PLAU, PLEC, PLEKHB2, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, POLE3, POLR3D, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPHLN1, PPIP5K1, PPP1R12A, PPP6R1, PPP6R2, PRKACB, PRKDC, PRMT1, PRNP, PRSS23, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PTK2B, PTPN14, PUF60, PUS7, PVR, PXN, QKI, RAB23, RAB2B, RAB34, RAD1, RAD23B, RALB, RAP1A, RAP1GDS1, RARG, RASSF8, RBCK1, RBFOX2, RBM10, RCC1, RFTN1, RFWD2, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF38, RNFT1, RPL10, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24B, SEC61A1, SEPT9, SERPINE2, SF1, SGOL2, SH3RF1, SKIL, SLC25A17, SLC39A3, SLC41A1, SLC4A4, SLC7A6, SLC7A8, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMN2, SMPD4, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNHG16, SNX14, SOCS2, SON, SOS2, SPATA20, SPATS2, SPG20, SPRED2, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SREK1, SRSF3, STARD4, STAT1, STAT3, STAU1, STC2, STEAP2, STRIP1, STRN3, STX16, SUPT20H, SYNE1, SYNE2, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TANC2, TARBP1, TARS, TBC1D15, TBL2, TCF7L2, TENC1, TENM2, TEP1, TET3, TFCP2, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, THADA, THAP4, THRB, TIMP2, TJP2, TLE3, TLK1, TMEM154, TMEM47, TMEM63A, TNC, TNFAIP3, TNFRSF12A, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNS1, TNS3, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53INP1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRMT1L, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSPAN2, TTC7A, TUBB2C, TUBB3, TXNL1, TXNRD1, U2SURP, UBAP2L, UBE2G2, UBE2V1, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC5B, USP19, USP7, VANGL1, VARS2, VCL, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS51, VWA8, WDR19, WDR37, WDR48, WIPF1, WNT5B, WSB1, WWTR1, XIAP, XRN2, YAP1, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB7A,

Таблица 4
ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZHX3, ZMIZ1, ZMYM2, ZNF12, ZNF148, ZNF219, ZNF227, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF281, ZNF335, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF583, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF674, ZNF74, ZNF764, ZNF778, ZNF780A, ZNF827, ZNF839 и ZNF91

В Таблице 5 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 5

Таблица 5
ABCA1, ABCC1, ABL2, ACACA, ACAT2, AFF2, AHRR, AK021888, AK310472, AKAP1, ANK2, ANKHD1-EIF4EBP3, AP2B1, APAF1, APLP2, ARID1A, ARMCX3, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATF7IP, ATG9A, AXIN1, BACE1, BIN1, BNC1, BRPF1, BZW1, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C4orf27, C6orf48, CAB39, CAMKK1, CCDC88A, CCDC92, CDC25B, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CEP68, CFLAR, COPS7B, CREB5, CUL2, CUL4A, CUX1, CYP51A1, DCUN1D4, DDR1, DDX39B, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHCR24, DHCR7, DIAPH1, DIAPH3, DNM2, DOCK1, EFCAB14, EIF2B3, EPN1, EPT1, ERC1, ETV5, FADS1, FADS2, FAF1, FAM198B, FAM219B, FBXO10, FBXO9, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FHOD3, FLII, FLNB, FNBP1, FOS, FOSB, FOXM1, FYN, GABPB1, GALC, GAS7, GGCT, GJC1, GPSM2, GRK6, HAS2, HAT1, HLTF, HMGA1, HMGB1, HMGCR, HMGCS1, HMOX1, HP1BP3, HSD17B12, HTT, IDI1, INHBA, INSIG1, KANSL3, KIAA1199, KIAA1524, KIAA1715, KIF3A, KLF6, KRT19, KRT34, KRTAP2-3, LAMA2, LARP7, LDLR, LEMD3, LMAN2L, LRCH4, LRP8, LSS, MAGED4, MAGED4B, MAN1A2, MEDAG, MEF2D, MEMO1, MFGE8, MICAL2, MMAB, MMS19, MMS22L, MSL3, MSMO1, MTAP, MTERFD1, MVD, MVK, NASP, NAV2, NEURL1B, NFE2L1, NID1, NPEPPS, NREP, NRG1, NSUN4, NT5C2, NUP153, P4HA1, PABPC1, PAPD4, PCBP2, PCM1, PCSK9, PDXDC1, PEPD, PHF19, PHF8, PHTF2, PIK3C2B, PITPNB, PLEC, PMS1, POU2F1, PPHLN1, PRKDC, PRSS23, PSMC1, PTPN14, PUF60, PVR, RAB23, RAD23B, RAP1A, RASSF8, RBM10, RCC1, RFWD2, RNFT1, RWDD4, SAMD9L, SART3, SCAF4, SCD, SEC22A, SEC61A1, SERPINE2, SF1, SLC25A17, SLC7A6, SLC7A8, SMN2, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNHG16, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, STARD4, STAT1, STAU1, STEAP2, STRN3,

Таблица 5
SYNE1, TACC1, TAF2, TANC2, TARBP1, TBC1D15, TEP1, TFCP2, TGFBRAP1, THADA, TIMP2, TLK1, TMEM154, TNS3, TOMM5, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIM2, TRIM26, TRIM65, TSPAN2, U2SURP, UBAP2L, UBE2V1, UCHL5, UHRF1BP1L, VANGL1, VARS2, VPS13A, VPS29, VWA8, WSB1, XIAP, XRN2, YPEL5, ZAK, ZC3H18, ZFAND5, ZMIZ1, ZMYM2, ZNF219, ZNF227, ZNF24, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF652, ZNF674, ZNF74 и ZNF778

В Таблице 6 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 6

Таблица 6

ABCC1, ACADVL, ADAM15, AGPAT3, AHRR, AJUBA, AKAP1, AKAP9, ALCAM, ALDH4A1, ANKFY1, AP2B1, APLP2, APP, ARID1A, ARID2, ASPH, ATMIN, BASP1, BC033281, BCA R_3, C11orf73, C17orf76-AS1, C5orf24, C6orf48, CAB39, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDK16, CEP68, CHD8, CLIC1, COL12A1, CPEB2, CREB5, CRLS1, CRTAP, CTNND1, CUX1, CYBRD1, DACT1, DCAF10, DCAF11, DDHD2, DDX39B, DIAPH3, DKK3, DLC1, DSTN, EBF1, EGR1, EIF4G1, EIF4G3, ENG, ERC1, ETV5, FAM198B, FAM219A, FAM3C, FEZ1, FGD5-AS1, FLII, FN1, FNBP1, FOS, FOSB, FOXK1, FOXM1, FYN, GABPB1, GALC, GALNT1, GBA2, GGCT, GHDC, GMIP, GNA13, GNAS, GNL3L, GOLGA2, GORASP1, GREM1, GSE1, HAUS6, HDAC7, HEG1, HLA-A, HLA-E, HMGA1, HP1BP3, IL6ST, ITGAV, KIAA1549, KIF14, KLC1, KLF6, KLHL7, KRT18, LAMA2, LAMB1, LARP7, LATS2, LGALS8, LIMS1, LINC00341, LONP1, LOX, MDM2, MEPCE, MINPP1, MLLT4, MPPE1, MRPL3, MSH2, MSH6, MSL3, MTMR9, MTRR, MUM1, MYADM, MYLK, NADK, NAV2, NCSTN, NFE2L1, NID1, NIPA1, NPEPPS, NRD1, NUDT4, NUSAP1, P4HB, PABPC1, PAK4, PAPD4, PCNXL2, PDE4A, PDXDC1, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIK3C2B, PLAU, PLEKHB2, PLSCR3, PLXNB2, POSTN, POU2F1, PPARA, PPP1R12A, PRKACB, PSMD6, PTPN14, PUS7, QKI, RAB34, RAD1, RAD23B, RASSF8, RBCK1, RBFOX2, RFTN1, RNF19A, RNF38, RPS6KC1, RWDD4, SEC14L1, SEC24B, SERPINE2, SF1, SLC39A3, SLC41A1, SLC4A4, SLC7A6, SMARCA4, SMN2, SNHG16, SNX14, SON, SPRED2, STAU1, STEAP2, STRIP1, STRN3, TBL2, TGFBI, TGFBR1, THAP4, TLE3, TMEM47, TNKS1BP1, TOMM40, TOPORS, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM65, TRMT1L, TRPS1, TXNL1, TXNRD1, U2SURP, UBE2G2, UBE2V1, UHMK1, USP7, VPS29, VWA8, WDR19, WDR37, WIPF1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZBTB10, ZBTB7A, ZFAND5, ZMIZ1, ZNF12, ZNF148, ZNF335, ZNF395, ZNF583, ZNF621, ZNF655, ZNF74 и ZNF780A

В Таблице 7 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 7

Таблица 7
ABCB7, ABHD10, ABLIM3, ACACA, ADAM12, ADAM17, ADAM33, AGK, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP9, AKNA,

Таблица 7
AMPD2, ANKRD17, ANKS6, ANP32A, ANXA11, ANXA6, APLP2, APP, APPL2, APTX, ARHGAP22, ARMCX3, ASAP1, ASNS, ASPH, ATG9A, ATP2C1, AURKA, AXIN1, B4GALT2, BACE1, BASP1, BEND6, BICD1, BIN1, BRD2, BRPF1, BTBD10, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C4orf27, C6orf48, CAB39, CAPNS1, CASC3, CCDC77, CCDC88A, CD46, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH13, CDK11B, CEP68, CIZ1, CLK4, CNOT1, COG1, COL12A1, COL1A1, COL6A1, COPS7B, CSDE1, CSNK1A1, CUX1, CYB5B, CYBRD1, DAB2, DARS, DCBLD2, DCUN1D4, DDAH2, DDR1, DDX39B, DDX42, DENND1A, DENND1B, DENND5A, DGKA, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIS3L, DNM2, DOCK1, DPP8, DSEL, EEA1, EFCAB14, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G3, ELF2, ENG, ENPP2, EPN1, EXTL2, EYA3, FAF1, FAM198B, FAM3C, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO9, FER, FEZ1, FHOD3, FLII, FN1, FNBP1, FOCAD, FOSL1, FOXM1, GABPB1, GALC, GALNT1, GCFC2, GGCT, GIGYF2, GMIP, GNAS, GNL3L, GOLGB1, GPR89A, GPSM2, GREM1, GRK6, GTF2H2B, HAT1, HAUS3, HEG1, HLA-A, HLTF, HP1BP3, HRH1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IARS, IDH1, IGF2BP2, ITM2C, KCNK2, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1715, KIF3A, KLHL7, LAMA2, LARP4, LARP7, LATS2, LIMS1, LINC00341, LINC00657, LMAN2L, LMO7, LRCH4, LRIG1, LRRC8A, LTBR, LUC7L2, LZTS2, MADD, MAGED4B, MAN1A2, MAP4K4, MED1, MEDAG, MEF2D, MEIS2, MEMO1, MICAL2, MKLN1, MLLT4, MMS19, MPZL1, MSANTD3, MSC, MSL3, MTAP, MTERFD1, MTHFD1L, MYADM, MYLK, MYO9B, MYOF, NASP, NAV2, NCOA3, NCOA4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NID2, NOL10, NPEPPS, NRG1, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUP153, NUP35, NUP50, NUSAP1, ODF2, OS9, OSBPL6, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAPD4, PARN, PARP4, PCBP2, PCBP4, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PDE7A, PDXDC1, PEPD, PFKP, PHF19, PHRF1, PHTF2, PIEZO1, PIGU, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PLAU, PLSCR3, PLXNC1, PMS1, POU2F1, PPAPDC1A, PPHLN1, PPIP5K1, PPP1R12A, PRKDC, PRMT1, PRSS23, PSMA4, PTK2B, PUF60, PVR, RAB23, RAB2B, RAD1, RAD23B, RAP1A, RAP1GDS1, RARG, RASSF8, RBCK1, RCC1, RFWD2, RGS3, RNF14, RNFT1, RPL10, RRBP1, RWDD4, SAR1A, SCAF4, SCAF8, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC22A, SEPT9, SF1, SGOL2, SLC25A17, SLC4A4, SLC7A6, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMN2, SMPD4, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SOCS2, SOS2, SPATA20, SPATS2, SPG20, SQRDL, SREBF1, SREK1, SRSF3, STAT1, STAU1, STEAP2, STRN3, STX16, SUPT20H, SYNE1, SYNE2, SYT15, SYTL2, TAF2, TARBP1, TARS, TBL2, TCF7L2, TENC1, TENM2, TEP1, TET3, TGFBR1, THADA, THRB, TJP2, TLE3, TMEM47, TMEM63A, TNFAIP3, TNIP1, TNPO3, TNS1, TNS3, TOE1, TOMM5, TP53INP1, TRAF3, TRAPPC12, TRIM2, TRIM23,

Таблица 7
TRIM65, TSC2, TSPAN2, TUBB2C, TXNRD1, UBAP2L, UBE2V1, UCHL5, USP19, VANGL1, VIPAS39, VPS29, VPS51, VWA8, WDR48, WNT5B, WSB1, WWTR1, XRN2, YAP1, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZBTB24, ZC3H14, ZFAND1, ZFAND5, ZHX3, ZMIZ1, ZMYM2, ZNF219, ZNF268, ZNF395, ZNF827 и ZNF91

В Таблице 8 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 8

Таблица 8
ACACA, ACADVL, AFF2, AHCYL2, AHRR, AKAP1, ALDH4A1, ANKRD17, AP2B1, APLP2, ASL, ASPH, ATG9A, ATMIN, ATXN3, BAG2, BASP1, BRPF1, BSCL2, C11orf30, C11orf73, C17orf76-AS1, C6orf48, C9orf69, CAB39, CALU, CDC25B, CDC42BPA, CDKAL1, CLIC1, COL12A1, COL1A1, COL6A1, CSNK1A1, CTDSP2, CUL2, CUL4A, DAXX, DCAF10, DDAH1, DDR1, DDX39B, DENND1A, DGCR2, DKFZp434M1735, DKK3, DNM2, DST, EEF1A1, EFCAB14, EHMT2, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ENSA, EXO1, FAM111A, FAM198B, FAM65A, FBXO34, FEZ1, FGD5-AS1, FGFRL1, FLII, FN1, FOXK1, FOXM1, FUS, GALC, GALNT1, GAS7, GCFC2, GGCT, GJC1, GNA13, GNL3L, GOLGA4, GPR1, GREM1, HEG1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HNRNPR, HNRNPUL1, IQCE, ITGB5, ITSN1, KIAA1033, KIF2A, KIF3A, KLC2, LATS2, LIMS1, LINC00341, LINC00657, LONP1, LOX, LUC7L2, MBD1, MBOAT7, MEF2D, MEIS2, MICAL2, MKL1, MKNK2, MLST8, MPPE1, MSL3, MSRB3, MTRR, MYADM, MYLK, MYO1D, NAA35, NAV1, NAV2, NCOA1, NFX1, NKX3-1, NOMO3, NRG1, NUDT4, NUPL1, NUSAP1, OSMR, P4HA1, P4HB, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARVB, PCBP2, PCBP4, PCGF3, PDLIM7, PDXDC1, PEX5, PFKP, PHRF1, PI4K2A, POLE3, POLR3D, POSTN, PPARA, PPP6R1, PPP6R2, PRNP, PXN, RAB34, RAD23B, RALB, RAP1A, RASSF8, RBCK1, RBFOX2, RGS10, RIF1, RNF14, RNF19A, SAMD9, SCAF4, SDCBP, SERPINE2, SF1, SH3RF1, SKIL, SLC25A17, SLC4A4, SMG1, SMN2, SNHG16, SREBF1, STAT3, STC2, STEAP2, STRN3, SYNE1, SYNE2, TACC1, TARS, TGFBI, TMEM47, TNC, TNFRSF12A, TNS1, TRAF3, TRIM28, TSC2, TSHZ1, TTC7A, TUBB2C, TUBB3, TXNL1, TXNRD1, UBE2G2, UBE2V1, UBQLN4, UNC5B, USP19, VARS2, VCL, VPS29, WDR37, WIPF1, WWTR1, ZC3H12C, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2,

Таблица 8
ZFAND1, ZFAND5, ZMIZ1, ZNF28, ZNF281, ZNF655, ZNF764 и ZNF839

В Таблице 9 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 9

Таблица 9
ABCB8, ABCC3, ADAM17, ADCY3, AGPAT4, ANKRA2, ANXA11, APIP, APLP2, ARHGAP1, ARL15, ASAP1, ASPH, ATAD2B, ATXN1, AXIN1, BECN1, BHMT2, BICD1, BTN3A1, C11orf30, C11orf73, C12orf4, C14orf132, C8orf44, C8orf44-SGK3, C8orf88, CASC3, CASP7, CCDC122, CDH13, CECR7, CENPI, CEP112, CEP192, CHEK1, CMAHP, CNRIP1, COPS7B, CPSF4, CRISPLD2, CRYBG3, CSNK1E, CSNK1G1, DAGLB, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND5A, DGKA, DHFR, DIAPH3, DLGAP4, DNAJC13, DNMBP, DOCK1, DYRK1A, EIF2B3, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERCC1, ERGIC3, ERLIN2, ERRFI1, EVC, FAF1, FAIM, FAM126A, FAM13A, FAM162A, FAM174A, FAM198B, FBN2, FER, FHOD3, FOCAD, GALC, GCFC2, GGACT, GGCT, GLCE, GOLGA4, GOLGB1, GPSM2, GULP1, GXYLT1, HAT1, HDX, HLTF, HMGA2, HNMT, HPS1, HSD17B12, HSD17B4, HTT, IFT57, INPP5K, IVD, KDM6A, KIAA1524, KIAA1715, LETM2, LOC400927, LRRC42, LUC7L3, LYRM1, MADD, MB21D2, MCM10, MED13L, MEDAG, MEMO1, MFN2, MMS19, MRPL45, MRPS28, MTERF3, MYCBP2, MYLK, MYOF, NGF, NREP, NSUN4, NT5C2, OSMR, OXCT1, PAPD4, PCM1, PDE7A, PDS5B, PDXDC1, PIGN, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PITPNB, PLEKHA1, PLSCR1, PMS1, POMT2, PPARG, PPHLN1, PPIP5K2, PPP1R26, PRPF31, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PXK, RAF1, RAP1A, RAPGEF1, RARS2, RBKS, RERE, RFWD2, RNFT1, RPA1, RPS10, RPS6KB2, SAMD4A, SAR1A, SCO1, SEC24A, SENP6, SERGEF, SGK3, SH3YL1, SKA2, SLC12A2, SLC25A17, SLC44A2, SMYD3, SNAP23, SNHG16, SNX7, SOS2, SPATA18, SPATA5, SPIDR, SPRYD7, SRGAP1, SRRM1, STAT1, STRN3, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TASP1, TBC1D15, TCF12, TCF4, TIAM1, TJP2, TMC3, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TNRC6A, TNS3, TOE1, TRAF3, TRIM65, TSPAN2, TTC7B, TUBE1, TYW5, UBAP2L, UBE2V1, URGCP, VAV2, VPS29, WDR27, WDR37, WDR91, WNK1, XRN2, ZCCHC8, ZFP82, ZNF138, ZNF232, ZNF37BP и ZNF680

В Таблице 10 показаны гены, которые демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в

результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей последовательность интронного REMS в клеткух, обработанных соединением 64 (24 нМ и 100 нМ), что приводит к статистически значимому регулируемому p-значению точного критерия Фишера.

Таблица 10

ТАБЛИЦА 10
ABHD10, ADAL, ADAM17, ADAM23, ADAMTS19, AGPAT4, AGPS, AKAP8L, AKT1, ANKRD13C, ANXA11, APIP, APOA2, APPL2, ARHGAP1, ARHGAP5, ARL15, ARL5B, ARSJ, ASAP1, ATF6, BECN1, BHMT2, BIN3, BNC2, BRCA1, BRCA2, BTBD10, C1QTNF9B-AS1, C1orf27, C11orf30, C11orf73, C11orf76, C12orf4, C2orf47, CACNB1, CACNB4, CADM2, CCNL2, CDH18, CDKN1C, CENPI, CEP162, CEP170, CEP192, CEP57, CHEK1, CHRM2, CMAHP, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COPS7B, CRISPLD2, CRX, CRYBG3, CTRC, CUX1, DAAM1, DCAF17, DCUN1D4, DDX42, DENND1A, DENND4A, DENND5A, DET1, DGK1, DHFR, DIAPH3, DLG5, DMXL1, DMD, DNAH11, DNAJA4, DNMBP, DYRK1A, DZIP1L, EIF2B3, ELMO2, ENAH, ENOX1, EP300, ERC1, ERC2, EVC, EXOC3, EXOC6B, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM208B, FAM49B, FAM69B, FBN2, FBXL16, FBXO9, FGD4, FHOD3, GALC, GBP1, GLCE, GNG12, GOLGB1, GTSF1, GXYLT1, HDAC5, HDX, HMGXB4, HOXB3, HPS1, HSD17B4, HTT, IFT57, IKBKAP, INO80, IPP4B, INVS, ITCH, IVD, KDM6A, KDSR, KIAA1524, KIAA1715, KIDINS220, KIF21A, L3MBTL2, LGALS3, LINCR0002, LINGO2, LMNA, LOC400927, LPHN1, LRRC1, LRRC42, LYRM1, MACROD2, MANEA, MAPK10, MARCH7, MARCH8, MDN1, MEAF6, MECP2, MEMO1, MFN2, MLLT10, MMS19, MORF4L1, MRPL39, MRPL45, MRPS28, MTMR3, MYB, MYCBP2, MYLK, NEDD4, NFASC, NGF, NIPA1, NLGN1, NLN, NREP, NSUN4, NUPL1, OSBPL3, PAPD4, PAX6, PBX3, PCCB, PCDH10, PDE3A, PDE7A, PDXDC1, PDXDC2P, PELI1, PIGN, PITPNB, PMS1, PNISR, POMT2, PPARG, PPFIBP1, PRPF31, PSMA4, PTCH1, PXK, RAB23, RAF1, RAPGEF1, RASIP1, RBBP8, RCOR3, RERE, RGL1, RNF130, RNF144A, RNF213, RPF2, RPS10, SAMD4A, SCO1, SENP6, SF3B3, SGIP1, SGMS1, SGPL1, SH2B3, SKP1, SLC12A2, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SMN2, SMOX, SNAP23, SNX24, SNX7, SOCS6, SOGA2, SORCS1, SPIDR, SPINK5, SPRYD7, SREK1, SSBP1, STRAD8, STXBP4, STXBP6, SUPT20H, TAF2, TARBP1, TASP1, TBCA, TBL1XR1, TCF4, TEKT4P2, TET1, TIAM1, TJAP1, TJP2, TMEM67, TMEM214, TMX3, TNRC6A, TRAF3, TRIM65, TSPAN7, TXNL4B, UBE2D3, UBE2L3, UBN2, UNC13B, URGCP-MRPS24, UVRAG, VDAC2, VWF, WDR27, WDR90, WHSC2, WNK1, XDH, XRN2, ZFP82, ZMIZ2, ZNF138, ZNF208, ZNF212, ZNF280D, ZNF350, ZNF37BP, ZNF426, ZNF618,

ТАБЛИЦА 10
ZNF680, ZNF730, ZNF777, ZNF7804A, ZNF836 И ZSCAN25

В Таблице 11 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 11

Таблица 11
APOA2, ASAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CRX, CTRC, DENND5A, DIAPH3, DMD, DNAH11, EIF2B3, GALC, HPS1, HTT, IKBKAP, KIAA1524, LMNA, MECP2, PAPD4, PAX6, PCCB, PITPNB, PTCH1, SLC34A3, SMN2, SPINK5, SREK1, TMEM67, VWF, XDH и XRN2

В Таблице 12 показаны определенные гены, которые, как ожидается, демонстрируют влияние на включение iExon или образование eExon с соответствующим изменением количества изоформы в результате создания iExon или eExon в РНК, имеющей элементы интронного REMS в присутствии соединения, которое описано в данном документе. ожидается, что изменение количества имеет статистически значимое p-значение.

Таблица 12

ТАБЛИЦА 12
ABCA1, ABCA10, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC3, ABL2, ABLIM3, ACACA, ACADVL, ACAT2, ACTA2, ADAL, ADAM15, ADAM17, ADAM23, ADAM33, ADAMTS1, ADAMTS19, ADCY3, ADD1, ADGRG6, ADH6, ADHFE1, AFF2, AFF3, AGK, AGPAT3, AGPAT4, AGPS, AHCYL2, AHDC1, AHRR, AJUBA, AK021888, AK310472, AKAP1, AKAP3, AKAP8L, AKAP9, AKNA, ALCAM, ALDH4A1, AMPD2, ANK1, ANK2, ANK3, ANKFY1, ANKHD1-EIF4EBP3, ANKRA2, ANKRD13C, ANKRD17, ANKRD33B, ANKRD36, ANKS6, ANP32A, ANXA6, AP2B1, AP4B1-AS1, APAF1, APIP, APOA2, APP, APTX, ARHGAP1, ARHGAP12, ARHGAP22, ARHGAP5, ARHGEF16, ARID1A, ARID2, ARID5B, ARL9, ARL15, ARL5B, ARMCX3, ARSJ, ASAP1, ASIC1, ASL, ASNS, ASPH, ATAD2B, ATF6, ATF7IP, ATG9A, ATMIN, ATP2A3, ATP2C1, ATXN1, ATXN3, AURKA, B3GALT2, B3GNT6, B4GALT2, BACE1, BAG2, BASP1, BC033281, BCAR3, BCL2L15, BCYRN1, BECN1, BEND6, BHMT2, BICD1, BIN1, BIN3, BIN3-IT1, BIRC3, BIRC6, BNC1, BNC2, BRCA1, BRCA2, BRD2, BRPF1, BSCL2, BTBD10, BTG2, BTN3A1, BZW1,

ТАБЛИЦА 12
C1QTNF9B-AS1, C1ORF27, C1ORF86, C10ORF54, C11ORF30, C11ORF70, C11ORF73, C11ORF76, C11ORF94, C12ORF4, C12ORF56, C14ORF132, C17ORF76-AS1, C19ORF47, C2ORF47, C3, C4ORF27, C5ORF24, C6ORF48, C7ORF31, C8ORF34, C8ORF44, C8ORF44-SGK3, C8ORF88, C9ORF69, CA13, CA3, CAB39, CACNA2D2, CACNB1, CACNB4, CADM1, CADM2, CALU, CAMKK1, CAND2, CAPNS1, CASC3, CASP7, CASP8AP2, CAV1, CCAR1, CCDC77, CCDC79, CCDC88A, CCDC92, CCDC122, CCER2, CCNF, CCNL2, CCT6A, CD276, CD46, CDC25B, CDC40, CDC42BPA, CDCA7, CDH11, CDH13, CDH18, CDK11B, CDK16, CDKAL1, CDKN1C, CECR7, CELSR1, CEMIP, CENPI, CEP112, CEP162, CEP170, CEP192, CEP68, CFH, CFLAR, CHD8, CHEK1, CHRM2, CIITA, CIZ1, CLDN23, CLIC1, CLK4, CLTA, CMAHP, CNGA4, CNOT1, CNRIP1, CNTD1, CMSS1, CNOT7, CNRIP1, CNTN1, COG1, COL1A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL5A1, COL5A3, COL6A1, COL6A6, COL8A1, COLEC12, COMP, COPS7B, CPA4, CPEB2, CPQ, CPSF4, CREB5, CRISPLD2, CRLF1, CRLS1, CRTAP, CRX, CRYBG3, CRYL1, CSDE1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1G1, CTDSP2, CTNND1, CTRC, CUL2, CUL4A, CUX1, CYB5B, CYB5R2, CYBRD1, CYGB, CYP1B1, CYP51A1, DAAM1, DAB2, DACT1, DAGLB, DARS, DAXX, DCAF10, DCAF11, DCAF17, DCBLD2, DCLK1, DCN, DCUN1D4, DDAH1, DDAH2, DDHD2, DDIT4L, DDR1, DDX39B, DDX42, DDX50, DEGS1, DENND1A, DENND1B, DENND4A, DENND5A, DEPTOR, DET1, DFNB59, DGCR2, DGK1, DGKA, DHCR24, DHCR7, DHFR, DHX9, DIAPH1, DIAPH3, DIRAS3, DIS3L, DKFZP434M1735, DKK3, DLC1, DLG5, DMD, DMXL1, DNAH8, DNAH11, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC27, DNM2, DNMBP, DOCK1, DOCK11, DPP8, DSEL, DST, DSTN, DYNC1I1, DYRK1A, DZIP1L, EBF1, EEA1, EEF1A1, EFCAB14, EFEMP1, EGR1, EGR3, EHMT2, EIF2B3, EIF4G1, EIF4G2, EIF4G3, ELF2, ELMO2, ELN, ELP4, EMX2OS, ENAH, ENG, ENOX1, ENPP1, ENPP2, ENSA, EP300, EPT1, ERC1, ERC2, ERCC1, ERCC8, ERLIN2, ERRFI1, ESM1, ETV5, EVC, EVC2, EXO1, EXOC3, EXOC6B, EXTL2, EYA3, F2R, FADS1, FADS2, FAF1, FAIM, FAM111A, FAM126A, FAM13A, FAM160A1, FAM162A, FAM174A, FAM195B, FAM198B, FAM20A, FAM208B, FAM219A, FAM219B, FAM3C, FAM46B, FAM49B, FAM65A, FAM65B, FAM69B, FAP, FARP1, FBLN2, FBN2, FBXL16, FBXL6, FBXO9, FBXO10, FBXO18, FBXO31, FBXO34, FBXO9, FCHO1, FDFT1, FDPS, FER, FEZ1, FGD4, FGD5-AS1, FGFR2, FGFRL1, FGL2, FHOD3, FLII, FLNB, FLT1, FN1, FNBP1, FOCAD, FOS, FOSB, FOSL1, FOXK1, FRAS1, FSCN2, FUS, FYN, GABPB1, GAL3ST4, GALC, GALNT1, GALNT15, GAS7, GATA6, GBA2, GBGT1, GBP1,

ТАБЛИЦА 12
GCFC2, GLCE, GCNT1, GDF6, GGACT, GHDC, GIGYF2, GJC1, GLCE, GMIP, GNA13, GNAQ, GNAS, GNG12, GNL3L, GOLGA2, GOLGA4, GOLGB1, GORASP1, GPR1, GPR183, GPR50, GPR89A, GPRC5A, GPRC5B, GPSM2, GREM1, GRK6, GRTP1, GSE1, GTF2H2B, GTSF1, GUCA1B, GULP1, GXYLT1, HAPLN1, HAPLN2, HAS2, HAS3, HAT1, HAUS3, HAUS6, HAVCR2, HDAC5, HDAC7, HDX, HECTD2-AS1, HEG1, HEPH, HEY1, HLA-A, HLA-E, HLTF, HMGA1, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMGN3-AS1, HMGCS1, HMGXB4, HOOK3, HOXB3, HMOX1, HNMT, HNRNPR, HNRNPUL1, HP1BP3, HPS1, HRH1, HSD17B12, HSPA1L, HTATIP2, HTT, IARS, IDH1, IDI1, IFT57, IGDCC4, IGF2BP2, IGF2R, IGFBP3, IKBKAP, IL16, IL6ST, INA, INHBA, INO80, IPP4B, INPP5K, INSIG1, INTU, INVS, IQCE, IQCG, ITCH, ITGA11, ITGA8, ITGAV, ITGB5, ITGB8, ITIH1, ITM2C, ITPKA, ITSN1, IVD, KANSL3, KAT6B, KCNK2, KCNS1, KCNS2, KDM6A, KDSR, KIAA1033, KIAA1143, KIAA1199, KIAA1456, KIAA1462, KIAA1522, KIAA1524, KIAA1549, KIAA1715, KIAA1755, KIDINS220, KIF14, KIF2A, KIF21A, KIF3A, НАБОР, KLC1, KLC2, KLF17, KLF6, KLHL7, KLRG1, KMT2D, KRT7, KRT18, KRT19, KRT34, KRTAP1-1, KRTAP1-5, KRTAP2-3, L3MBTL2, LAMA2, LAMB1, LAMB2P1, LARP4, LATS2, LDLR, LEMD3, LETM2, LGALS3, LGALS8, LGI2, LGR4, LHX9, LIMS1, LINC00341, LINC00472, LINC00570, LINC00578, LINC00607, LINC00657, LINC00678, LINC00702, LINC00886, LINC00961, LINC01011, LINC01118, LINC01204, LINCR-0002, LINGO2, LMAN2L, LMNA, LMO7, LMOD1, LOC400927, LONP1, LOX, LPHN1, LRBA, LRCH4, LRIG1, LRP4, LRP8, LRRC1, LRRC32, LRRC39, LRRC8A, LSAMP, LSS, LTBR, LUC7L2, LUM, LYPD1, LYRM1, LZTS2, MACROD2, MAFB, MAGED4, MAGED4B, MAMDC2, MAN1A2, MAN2A1, MAN2C1, MANEA, MAP4K4, MAPK10, MAPK13, MARCH7, MARCH8, MASP1, MB, MB21D2, MBD1, MBOAT7, MC4R, MCM10, MDM2, MDN1, MEAF6, MECP2, MED1, MED13L, MEDAG, MEF2D, MEGF6, MEIS2, MEMO1, MEPCE, MFGE8, MFN2, MIAT, MICAL2, MINPP1, MIR612, MKL1, MKLN1, MKNK2, MLLT4, MLLT10, MLST8, MMAB, MMP10, MMP24, MMS19, MMS22L, MN1, MORF4L1, MOXD1, MPPE1, MPZL1, MRPL3, MRPL45, MRPL55, MRPS28, MRVI1, MSANTD3, MSC, MSH2, MSH4, MSH6, MSL3, MSMO1, MSRB3, MTAP, MTERF3, MTERFD1, MTHFD1L, MTMR3, MTMR9, MTRR, MUM1, MVD, MVK, MXRA5, MYADM, MYB, MYCBP2, MYLK, MYO1D, MYO9B, MYOF, NA, NAA35, NAALADL2, NADK, NAE1, NAGS, NASP, NAV1, NAV2, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCSTN, NDNF, NEDD4, NELFA, NEO1, NEURL1B, NF2, NFASC, NFE2L1, NFX1, NGF, NGFR, NHLH1, NID1, NID2, NIPA1,

ТАБЛИЦА 12
NKX3-1, NLGN1, NLN, NOL10, NOMO3, NOTCH3, NOTUM, NOVA2, NOX4, NPEPPS, NRD1, NREP, NRG1, NRROS, NSUN4, NT5C2, NT5E, NTNG1, NUDT4, NUP153, NUP35, NUP50, NUPL1, NUSAP1, OCLN, ODF2, OLR1, OS9, OSBPL3, OSBPL6, OSBPL10, OSMR, OXCT1, OXCT2, P4HA1, P4HB, PABPC1, PAIP2B, PAK4, PAPD4, PARD3, PARN, PARP14, PARP4, PARVB, PAX6, PBLD, PBX3, PCBP2, PCCB, PCDH10, PCDHGB3, PCGF3, PCM1, PCMTD2, PCNXL2, PCSK9, PDE1C, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE7A, PDGFD, PDGFRB, PDLIM7, PDS5B, PDXDC1, PDXDC2P, PEAR1, PELI1, PEPD, PEX5, PFKP, PHACTR3, PHF19, PHF8, PHRF1, PHTF2, PI4K2A, PIEZO1, PIGN, PIGU, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R1, PIKFYVE, PIM2, PITPNA, PITPNB, PITPNM1, PITPNM3, PLAU, PLEC, PLEK2, PLEKHA1, PLEKHA6, PLEKHB2, PLEKHH2, PLSCR1, PLSCR3, PLXNB2, PLXNC1, PMS1, PNISR, PODN, POLE3, POLN, POLR1A, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2F1, PPAPDC1A, PPARA, PPARG, PPFIBP1, PPIP5K1, PPIP5K2, PPM1E, PPP1R12A, PPP1R26, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R2, PRKCA, PRKDC, PRKГ1, PRMT1, PRNP, PRPF31, PRPH2, PRRG4, PRSS23, PRUNE2, PSMA4, PSMC1, PSMD6, PSMD6-AS2, PTCH1, PTGIS, PTK2B, PTPN14, PTX3, PUF60, PUS7, PVR, PXK, PXN, QKI, RAB2B, RAB30, RAB34, RAB38, RAB44, RAD1, RAD9B, RAD23B, RAF1, RALB, RAP1GDS1, RAPGEF1, RARG, RARS, RARS2, RASIP1, RASSF8, RBBP8, RBCK1, RCOR3, RBFOX2, RBKS, RBM10, RDX, RERE, RFTN1, RFWD2, RFX3-AS1, RGCC, RGL1, RGS10, RGS3, RIF1, RNF14, RNF19A, RNF130, RNF144A, RNF213, RNF38, RNFT1, ROR1, ROR2, RPA1, RPF2, RPL10, RPS10, RPS6KB2, RPS6KC1, RRBP1, RWDD4, SAMD4A, SAMD9, SAMD9L, SAR1A, SART3, SCAF4, SCAF8, SCARNA9, SCD, SCLT1, SCO1, SDCBP, SEC14L1, SEC22A, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SENP6, SEPT9, SERGEF, SERPINE2, SF1, SF3B3, SGIP1, SGK3, SGMS1, SGOL2, SGPL1, SH2B3, SH3RF1, SH3YL1, SHROOM3, SIGLEC10, SKA2, SKIL, SKP1, SLC12A2, SLC24A3, SLC25A16, SLC25A17, SLC34A3, SLC35F3, SLC39A3, SLC39A10, SLC4A4, SLC4A11, SLC41A1, SLC44A2, SLC46A2, SLC6A15, SLC7A6, SLC7A8, SLC7A11, SLC9A3, SLIT3, SMARCA4, SMARCC2, SMC4, SMC6, SMCHD1, SMG1, SMG1P3, SMOX, SMPD4, SMTN, SMYD3, SMYD5, SNAP23, SNED1, SNHG16, SNX7, SNX14, SNX24, SNX7, SOCS2, SOCS6, SOGA2, SON, SORBS2, SORCS1, SORCS2, SOS2, SOX7, SPATA18, SPATA20, SPATA5, SPATS2, SPDYA, SPEF2, SPG20, SPIDR, SPINK5, SPRED2, SPRYD7, SQLE, SQRDL, SQSTM1, SRCAP, SREBF1, SRGAP1, SRRM1, SRSF3, SSBP1, STAC2, STARD4, STAT1, STAT3, STAT4, STAU1, STC2, STEAP2, STK32B, STRAD8, STRIP1, STRN4, STS, STX16, STXBP4, STXBP6, SULF1,

ТАБЛИЦА 12
SUPT20H, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGR2, SYNPO, SYNPO2, SYNPO2L, SYT15, SYTL2, TACC1, TAF2, TAGLN3, TANC2, TANGO6, TARBP1, TARS, TASP1, TBC1D15, TBCA, TBL1XR1, TBL2, TCF12, TCF4, TCF7L2, TEKT4P2, TENC1, TENM2, TEP1, TET1, TET3, TEX21P, TFCP2, TGFA, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBRAP1, TGM2, THADA, THAP4, THBS2, THRB, TIAM1, TIMP2, TJAP1, TJP2, TLE3, TLK1, TMC3, TMEM67, TMEM102, TMEM119, TMEM134, TMEM154, TMEM189-UBE2V1, TMEM214, TMEM256-PLSCR3, TMEM47, TMEM50B, TMEM63A, TMX3, TNC, TNFAIP3, TNFAIP8L3, TNFRSF12A, TNFRSF14, TNIP1, TNKS1BP1, TNPO3, TNRC18P1, TNS1, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM5, TOPORS, TP53AIP1, TP53INP1, TPRG1, TRAF3, TRAK1, TRAPPC12, TRIB1, TRIM2, TRIM23, TRIM26, TRIM28, TRIM65, TRIM66, TRMT1L, TRPC4, TRPS1, TSC2, TSHZ1, TSHZ2, TSPAN11, TSPAN18, TSPAN2, TSPAN7, TSSK3, TTC7A, TTC7B, TUBB2C, TUBB3, TUBE1, TXNIP, TXNL1, TXNL4B, TXNRD1, TYW5, U2SURP, UBAP2L, UBE2D3, UBE2G2, UBE2L3, UBE2V1, UBN2, UBQLN4, UCHL5, UHMK1, UHRF1BP1L, UNC13B, UNC5B, URGCP, URGCP-MRPS24, USP19, USP7, USP27X, UVRAG, VANGL1, VARS2, VAV2, VCL, VDAC2, VIM-AS1, VIPAS39, VPS13A, VPS29, VPS41, VPS51, VSTM2L, VWA8, VWF, WDR19, WDR27, WDR37, WDR48, WDR90, WDR91, WHSC2, WIPF1, WISP1, WNK1, WNT5B, WNT10B, WSB1, WWTR1, XDH, XIAP, XRN2, YAP1, YDJC, YES1, YPEL5, YTHDF3, Z24749, ZAK, ZBTB10, ZBTB24, ZBTB26, ZBTB7A, ZC3H12C, ZC3H14, ZC3H18, ZCCHC5, ZCCHC8, ZCCHC11, ZEB1, ZEB2, ZFAND1, ZFAND5, ZFP82, ZHX3, ZMIZ1, ZMIZ1-AS1, ZMIZ2, ZMYM2, ZNF12, ZNF138, ZNF148, ZNF208, ZNF212, ZNF219, ZNF227, ZNF232, ZNF24, ZNF268, ZNF28, ZNF280D, ZNF281, ZNF335, ZNF350, ZNF37A, ZNF37BP, ZNF395, ZNF426, ZNF431, ZNF583, ZNF618, ZNF621, ZNF652, ZNF655, ZNF660, ZNF674, ZNF680, ZNF730, ZNF74, ZNF764, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF7804A, ZNF79, ZNF827, ZNF836, ZNF837, ZNF839, ZNF91 И ZSCAN25

Способы профилактики и/или лечения заболеваний

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК-транскрипта или белка), причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель,

вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В определенных аспектах геном является любой один из генов, описанных в данном документе. В определенных аспектах ген содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую неэндогенный интронный REMS. В одном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), описанного в данном документе, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена, описанного в данном документе (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), описанного в данном документе, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или

фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с аберрантной экспрессией продукта гена, описанного в данном документе (например, мРНК, РНК-транскрипта или белка), включающие введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В определенных аспектах геном является любой один из генов, описанных в данном документе. В определенных аспектах ген содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую неэндогенный интронный REMS. В одном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для

предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку

ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте одна, две, три или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, уменьшаются после введения соединения формулы (I) или его форм и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых изменение уровня экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: 5’-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5’-3’ порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга.

В определенных аспектах геном является любой один из генов, описанных в данном документе. В определенных аспектах ген содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую неэндогенный интронный REMS. В одном аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или

лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем предшественник РНК-транскрипта, транскрибируемый с гена, содержит интронный REMS, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: 5'-сайт сплайсинга, точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный REMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга. В другом конкретном аспекте предшественник РНК-транскрипта содержит в 5'-3' порядке: интронный REMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга.

В другом аспекте в данном документе представлены способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения и/или лечения заболеваний, в которых модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, описанным в данном документе, полезно для профилактики и/или лечения заболеваний, причем способы включают введение субъекту-человеку или не человеку соединения формулы (I) или его форм или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его формы и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном аспекте одна, две, три или более изоформ РНК, кодируемых геном, описанным в данном документе, уменьшаются после введения соединения формулы (I) или его форм и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя. Для дополнительной информации, касающейся генов, описанных в данном документе, см. Иллюстративный раздел.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения, лечения или предотвращения и лечения заболевания у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболевания, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК, кодирующая интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения, лечения или предотвращения и лечения заболевания у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболевания, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди

нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность ДНК интрона содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения, лечения или предотвращения и лечения заболевания у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболевания, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения, лечения или предотвращения и лечения заболевания у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболевания, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В другом аспекте в данном документе представлен способ модификации сплайсинга РНК для предотвращения, лечения или предотвращения и лечения заболевания у субъекта, в котором модулирование (например, увеличение или уменьшение) экспрессии одной, двух, трех или более изоформ белка, кодируемого геном, является полезным для профилактики и/или лечения заболевания, причем ген содержит нуклеотидную последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон и при этом нуклеотидная последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C, причем способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его форм).

В конкретном аспекте геном является ген, описанный в Таблице в этом раскрытии.

В некоторых аспектах соединением формулы (I) или его формой, которую вводят субъекту, является соединение, описанное в данном документе.

В конкретном аспекте способы модификации сплайсинга РНК для предотвращения заболевания, описанного в данном документе, предотвращают наступление или развитие одного из симптомов заболевания. В другом аспекте способы профилактики заболевания, описанного в данном документе, предотвращают рецидив заболевания или задерживают рецидив заболевания. В другом аспекте способы лечения заболевания, описанные в данном документе, имеют один, два или более результатов: (i) уменьшение или ослабление тяжести заболевания; (ii) подавление прогрессирования заболевания; (iii) уменьшение госпитализации субъекта; (iv) уменьшение продолжительности госпитализации субъекта; (v) увеличение выживаемости субъекта; (vi) улучшение качества жизни субъекта; (vii) уменьшение количества симптомов, связанных с заболеванием; (viii) уменьшение или ослабление тяжести симптома (симптомов), связанных с заболеванием; (ix) уменьшение продолжительности симптома (симптомов), связанных с заболеванием; (x) предотвращение рецидива симптома, связанного с заболеванием; (xi) подавление развития или наступления симптома заболевания; и/или (xii) подавление прогрессирования симптома, связанного с заболеванием.

Искусственные генетические конструкции

Также в данном документе представлены искусственные генетические конструкции, содержащие последовательность ДНК, кодирующую экзоны и один или более интронов, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая по меньшей мере один интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3’-сайт сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, и искусственные генетические конструкции, содержащие последовательность РНК, которая содержит экзоны и один или более интронов, причем по меньшей мере один интрон содержит в 5’-3’ порядке: точку ветвления, 3’-сайт сплайсинга и интронный REMS. последовательностью ДНК, описанной в данном документе, может быть, или она может быть получена, например, из последовательности геномной ДНК или аналога ее ДНК. последовательностью РНК, описанной в данном документе, может быть, или она может быть получена, например, из предшественника РНК-транскрипта или его аналога РНК. В рамках настоящего изобретения термин «искусственная генетическая конструкция» относится к генетической конструкции ДНК или РНК, которая содержит нуклеотидную последовательность, не обнаруженную в природе.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5’-3’ порядке: первый 5’-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3’-сайт сплайсинга,

iREMS, вторую точку ветвления и второй 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5’-3’ порядке: iREMS, точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5’-3’ порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5’-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3’-сайт сплайсинга, iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3’-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная

последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B.

В другом аспекте в данном документе представлена искусственная генетическая конструкция, содержащая последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C.

В одном аспекте в данном документе представлены искусственные генетические конструкции, содержащие интронный REMS. В одном аспекте искусственная генетическая конструкция содержит геномную ДНК или ДНК, кодирующую экзоны и один, два или более интронов, причем нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, которая может быть впереди или позади нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления, и нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, вводят в нуклеотидную последовательность, кодирующую интрон, с помощью генной инженерии. В другом аспекте искусственная генетическая конструкция содержит ДНК, кодирующую экзоны и один, два или более интронов, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт (сайты) сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую последовательность точки (точек) ветвления, причем нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, которая может быть впереди или позади по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления, и по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, вводят в нуклеотидную последовательность, кодирующую интрон, с помощью генной инженерии. В другом аспекте искусственная генетическая конструкция содержит ДНК, кодирующую экзоны и один, два или более интронов, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт (сайты)

сплайсинга, и нуклеотидную последовательность, кодирующую точку (точки) ветвления, причем нуклеотидную последовательность, кодирующую интрон, модифицируют для введения нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS. В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция содержит последовательность ДНК, которую модифицируют для введения нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, причем место интронного REMS проиллюстрировано на любой из фиг. 1A-1C. В определенных аспектах последовательность ДНК, выбранная для использования при получении искусственной генетической конструкции, может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, и дополнительную нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, или вводят последовательности точки ветвления или 3'-сайта сплайсинга. В конкретных аспектах нуклеотидной последовательностью, кодирующей интронный REMS, или последовательностью точки ветвления или 3'-сайта сплайсинга является нуклеотидная последовательность, кодирующая неэндогенный интронный REMS, или последовательность точки ветвления или 3'-сайта сплайсинга, то есть последовательность, не найденная в естественных условиях, в последовательности ДНК искусственной генетической конструкции. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит другие элементы, такие как промотор (например, конститутивный, индуцируемый или тканеспецифический промотор), сайт поли(A), сайт терминации транскрипции и сайт (сайты) соединения транскрипции. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере последовательности для кодирования терапевтического белка. В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере интронный REMS для гена, описанного в данном документе. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере экзоны выявляемого репортерного гена, такого как зеленый флуоресцирующий белок (GFP), желтый флуоресцирующий белок (YFP), красный флуоресцирующий белок, бета галактозидаза, люцифераза renilla, люцифераза светлячка и т.д.

В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, вводят в нуклеотидную последовательность, кодирующую существующую интронную точку ветвления и интронный 3'-сайт сплайсинга геномной ДНК или ДНК, причем ДНК кодирует два или более экзона и один или более интронов, и при этом нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга. В некоторых аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, вводят впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга геномной ДНК или ДНК, причем ДНК кодирует два или более экзона и интрон (интроны). В конкретном аспекте нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный

REMS, вводят внутрь нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон. В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, вводят в кДНК, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, может быть впереди точки ветвления и 3'-сайта сплайсинга, соответственно; или может быть позади 3'-сайта сплайсинга и точки ветвления, соответственно. Нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, функционирует в качестве 5'-сайта сплайсинга. В определенных аспектах нуклеотидная последовательность, кодирующая интронный REMS, находится внутри интрона. В конкретном аспекте геномная ДНК или ДНК, выбранная для использования при получении искусственной генетической конструкции, не содержит одну или более нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, или нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, или нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга. В определенных аспектах геномная ДНК или ДНК, выбранная для использования при получении искусственной генетической конструкции, содержит интронный REMS, и дополнительный интронный REMS вводят. В некоторых аспектах следует соблюдать осторожность при введении нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, в последовательности ДНК, чтобы не нарушить открытую рамку считывания или при введении стоп-кодона. Введение нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, в последовательности ДНК может приводить или не приводить к аминокислотной замене на белковом уровне. В определенных аспектах введение нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, в последовательности ДНК приводит к аминокислотной замене на белковом уровне. В некоторых аспектах эта аминокислотная замена представляет собой консервативное аминокислотное замещение. В других аспектах введение нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, в последовательности ДНК не приводит к аминокислотной замене на белковом уровне. Для введения в последовательности ДНК интронного REMS и других элементов, таких как последовательность точки ветвления или последовательность 3'-сайта сплайсинга, можно использовать методики, известные специалисту в данной области, например, можно использовать методики редактирования генов, такие как подход CRISPR-Cas, эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN) или нуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN).

В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит последовательность РНК, содержащую экзоны и один, два или более интронов, причем 5'-сайт сплайсинга интронного REMS, который находится позади 3'-сайта сплайсинга, вводят в интрон с помощью генной инженерии. В другом аспекте искусственная генетическая конструкция содержит последовательность РНК, содержащую экзоны и один, два или более интронов, причем интрон содержит 5'-сайт (сайты) сплайсинга, 3'-

сайт (сайты) сплайсинга и точку (точки) ветвления, причем интронный REMS, который находится впереди 3'-сайта сплайсинга, вводят в интрон с помощью генной инженерии. В другом аспекте искусственная генетическая конструкция содержит последовательность РНК, содержащую экзоны и один, два или более интронов, причем интрон содержит 3'-сайт (сайты) сплайсинга и точку (точки) ветвления, причем интрон модифицируют для введения интронного REMS. В конкретных аспектах интронный REMS является неэндогенным, то есть не найден в естественных условиях в последовательности РНК искусственной генетической конструкции. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит другие элементы, такие как промотор (например, тканеспецифический промотор или конститутивно экспрессируемый промотор), 5' нетранслированная область, 3' нетранслированная область, сайт (сайты) связывания для связывающего РНК белка (белков), который регулирует распознавание и катализ сайта сплайсинга (5' и 3'), сенсор (сенсоры) низкомолекулярной РНК, например, рибопереключатели, структуры типа «стебель - петля» и/или участки внутренней посадки рибосомы (IRES) и тому подобное. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере интроns гена, кодирующая терапевтический белок. В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере интроны гена, описанного в данном документе. В конкретном аспекте РНК-транскрипт, выбранный для использования при получении искусственной генетической конструкции, не содержит интронный REMS. В определенных аспектах РНК-транскрипт, выбранный для использования при получении искусственной генетической конструкции, содержит интронный REMS, и вводят дополнительный экзонный или интронный REMS. В других аспектах искусственная генетическая конструкция содержит по меньшей мере один интрон и два экзона выявляемого репортерного гена, такого как зеленый флуоресцирующий белок (GFP), желтый флуоресцирующий белок (YFP), красный флуоресцирующий белок, бета галактозидаза, люцифераза renilla, люцифераза светлячка и т.д.

В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: интронный REMS вводят в существующий 5'-сайт сплайсинга РНК-предшественника, причем РНК содержит два или более экзона и один или более интронов, и при этом интронный REMS находится впереди последовательности точки ветвления и последовательности 3'-сайта сплайсинга. В некоторых аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: интронный REMS вводят впереди 3'-сайта сплайсинга РНК-предшественника, причем РНК содержит два или более экзона и интрон (интроны). В конкретном аспекте интронный REMS вводят внутрь интрона. В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию получают следующим образом: точку ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS вводят в мРНК, причем REMS может быть либо позади, либо впереди точки ветвления и 3'-сайта сплайсинга. Интронный REMS функционирует в качестве 5'-сайта сплайсинга. В определенных аспектах интронный REMS расположен в интроне. В некоторых аспектах

следует соблюдать осторожность при введении интронного REMS в последовательности РНК, чтобы не нарушить открытую рамку считывания, или при введении стоп-кодона. Введение интронного REMS в РНК-транскрипт может приводить или не приводить к аминокислотной замене на белковом уровне. В определенных аспектах введение интронного REMS в РНК-транскрипт приводит к аминокислотной замене на белковом уровне. В некоторых аспектах эта аминокислотная замена представляет собой консервативное аминокислотное замещение. В других аспектах введение интронного REMS в РНК-транскрипт не приводит к аминокислотной замене на белковом уровне. Для введения интронного REMS и других элементов, таких как точка ветвления или 3'-сайт сплайсинга в РНК-транскрипт, можно использовать методики, известные специалисту в данной области.

В некоторых аспектах искусственная генетическая конструкция присутствует в вирусном векторе (например, аденоассоциированном вирусе (AAV), самокомплементарном аденоассоциированном вирусе (scAAV), аденовирусе, ретровирусе, лентивирусе (например, вирусе иммунодефицита обезьян, вирусе иммунодефицита человека или модифицированном вирусе иммунодефицита человека), вирусе болезни Ньюкасла (NDV), вирусе герпеса (например, вирусе простого герпеса), альфавирусе, вакцинном вирусе и т.д.), плазмиде или другом векторе (например, невирусных векторах, таких как липоплексы, липосомы, полимеросомы или наночастицы).

В некоторых аспектах искусственной генетической конструкцией является молекула РНК, модифицированная, чтобы обеспечить клеточный захват. В определенных аспектах искусственной генетической конструкцией является РНК молекула, содержащая псевдоуридин или другие модифицированные/искусственные нуклеотиды для усиленного клеточного захвата и экспрессии гена.

Использование искусственной генетической конструкции, описанной в данном документе, в генной терапии обеспечивает возможность регулирования количества и типа белка, продуцируемого из конструкции в зависимости от присутствия соединения, описанного в данном документе. Соединение по существу представляет собой настраиваемый переключатель, который в зависимости от количества и продолжительности дозы соединения, регулирует количество и тип продуцируемого белка.

В определенных аспектах РНК-транскрипт, транскрибируемый из искусственной генетической конструкции, которой является ДНК, не будет производить или будет производить существенно менее функциональный белок в присутствии соединения, описанного в данном документе, чем количество функционального белка, получаемого в отсутствие соединения, описанного в данном документе. Например, если искусственная генетическая конструкция содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, которая находится позади интронной нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, то создание интронного экзона в конечном счете будет приводить к меньшему количеству первоначального белка (то есть

белка, получаемого при немодифицированном сплайсинге РНК), получаемого в присутствии соединения, описанного в данном документе. Альтернативно, в определенных аспектах РНК-транскрипт, транскрибируемый из искусственной генетической конструкции, которой является ДНК, будет производить или будет производить существенно менее функциональный белок в присутствии соединения, описанного в данном документе, чем количество функционального белка, получаемого в отсутствие соединения, описанного в данном документе.

В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, используют в культуре клеток. Например, в клетке (клетках), трансфицированных искусственной генетической конструкцией или трансдуцированных вектором, содержащим искусственную генетическую конструкцию, количество и тип белка, продуцируемого из искусственной генетической конструкции, можно модулировать или модифицировать в зависимости от того, контактирует ли соединение, описанное в данном документе, или нет с трансфицированной клеткой (клетками). Например, если искусственная генетическая конструкция содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, которая находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей 3'-сайт сплайсинга, то вероятность получения интронного экзона будет меньше в отсутствие соединения по сравнению с присутствием соединения. Таким образом, использование искусственной генетической конструкции, описанной в данном документе, обеспечивает возможность регулирования количества и типа белка, продуцируемого из конструкции в зависимости от того, присутствует ли описанное в данном документе соединение или нет. Другими словами, описанное в данном документе соединение по существу представляет собой переключатель, который регулирует количество и тип продуцируемого белка. Это регулирование получения белка может быть полезным, например, при попытке оценить роль некоторых генов или влияние некоторых средств на пути. Количество продуцируемого белка можно модифицировать на основании количества соединения, описанного в данном документе, которое вводят в контакт с трансфицированной клеткой, и/или продолжительности введения соединения в контакт с трансфицированной клеткой.

В определенных аспектах животное (например, не являющееся человеком животное, такое как мышь, крыса, муха и т.д.) конструируют так, чтобы оно содержало искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию. Для конструирования таких животных можно использовать методики, известные специалисту в данной области. Количество белка, продуцируемого у этого сконструированного животного, можно регулировать в зависимости от того, вводят ли животному описанное в данном документе соединение или нет. Количество продуцируемого белка можно титровать на основании дозы и/или продолжительности введения сконструированному животному соединения, описанного в данном документе. В определенных аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует выявляемый репортерного ген, такой как зеленый флуоресцирующий белок (GFP), желтый

флуоресцирующий белок (YFP), красный флуоресцирующий белок, бета галактозидаза, люцифераза renilla, люцифераза светлячка и т.д. В соответствии с этим аспектом сконструированное животное можно использовать для мониторинга развития на разных стадиях, визуализации функции ткани и т.д. В других аспектах искусственная генетическая конструкция кодирует терапевтический продукт гена, такого как описан в данном документе. В соответствии с этим аспектом сконструированное животное можно использовать для мониторинга развития на разных стадиях или в функциональных биологических исследованиях, когда определенный белок или изоформу белка нужно экспрессировать только в течение некоторого периода времени и не конститутивно и т.д.

В определенных аспектах искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, используют в генной терапии. Неограничивающие примеры векторов включают, но без ограничения, плазмиды и вирусные векторы, такие как векторы, полученные из ретровирусов с дефектной репликацией, аденовирусов, аденоассоциированных вирусов и бакуловирусов. Вектором может быть РНК-вектор или предпочтительно ДНК-вектор.

Генная терапия

В другом аспекте искусственные генетические конструкции или векторы, содержащие искусственную генетическую конструкцию, могут быть представлены для использования в генной терапии. Использование искусственной генетической конструкции, описанной в данном документе, в генной терапии обеспечивает возможность регулирования количества и типа белка, продуцируемого из конструкции в зависимости от того, присутствует ли описанное в данном документе соединение или нет. Соединение представляет собой по существу переключатель, который регулирует количество и тип продуцируемого белка.

В определенных аспектах, представленных в данном документе, РНК-транскрипт, транскрибируемый из искусственной генетической конструкции, которой является ДНК, будет продуцировать существенно больше функционального белка в присутствии соединения, описанного в данном документе, чем количество функционального белка, получаемого в отсутствие соединения, описанного в данном документе. Например, искусственная генетическая конструкция или вектор, который содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, которая находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей точку ветвления и 3’-сайт сплайсинга, имеет более низкую вероятность получения интронного экзона в отсутствие соединения, описанного в данном документе. если белок, получаемый в результате включения iExon, представляет собой функциональный белок, то результат введения соединения в конечном счете приведет к большему количеству функционального белка, получаемого из искусственной генетической конструкции. Таким образом, искусственная генетическая конструкция или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, могут быть полезными для лечения и/или профилактики определенных состояний или заболеваний, связанных с генами, когда конструкция или вектор увеличивает вероятность

получения интронного экзона в присутствии соединения, описанного в данном документе. Состояния или заболевания могут включать те, что описаны в данном документе.

Альтернативно, в определенных аспектах РНК-транскрипт, транскрибируемый из искусственной генетической конструкции, которой является ДНК, будет продуцировать существенно меньше функционального белка в присутствии соединения, описанного в данном документе, чем количество функционального белка, получаемого в отсутствие соединения, описанного в данном документе. Например, искусственная генетическая конструкция или вектор, который содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, имеет более высокую вероятность получения интронного экзона в присутствии соединения, описанного в данном документе. если белок, получаемый в результате включения iExon, не является функциональным белком, но белок, получаемый без включения iExon, является функциональным белком, то результат введения соединения будет приводить к снижению выработки функционального белка. Однако, в отсутствие соединения, описанного в данном документе, будет происходить нормальный сплайсинг, и выработка функционального белка не будет уменьшаться. Количество и тип продуцируемого белка можно титровать в зависимости от дозы и продолжительности введения дозы соединения. В конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, iREMS, вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем нуклеотидная последовательность РНК интрона содержит в 5'-3' порядке: iREMS, точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, и при этом r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1А.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1В.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция,

используемая в генной терапии, содержит последовательность РНК, содержащую два экзона и интрон, причем последовательность РНК содержит экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 5'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую первую точку ветвления, нуклеотидную последовательность, кодирующую первый 3'-сайт сплайсинга, нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую вторую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую второй 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая первый экзон, находится впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, а нуклеотидная последовательность, кодирующая второй экзон, находится позади нуклеотидной последовательности, кодирующей интрон, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая интрон, содержит в 5'-3' порядке: нуклеотидную последовательность, кодирующую iREMS, нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая iREMS, содержит последовательность ДНК GAgtrngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1A.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность ДНК, кодирующую два экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1B.

В другом конкретном аспекте искусственная генетическая конструкция, используемая в генной терапии, содержит последовательность ДНК, кодирующую два

экзона и интрон, причем последовательность ДНК кодирует экзонные и интронные элементы, проиллюстрированные на фиг. 1C.

Искусственную генетическую конструкцию, вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, или молекулу РНК, содержащую искусственную генетическую конструкцию, модифицированную так, чтобы обеспечить клеточный захват, можно вводить в клетки или вводить непосредственно пациентам. В одном аспекте искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, вводят в клетки ex vivo или in vivo. В конкретном аспекте искусственную генетическую конструкцию или вектор вводят в клетку (клетки) ex vivo, а клетку (клетки) можно вводить субъекту. Для введения искусственной генетической конструкции или вектора, содержащего искусственную генетическую конструкцию, в клетку (клетки) можно использовать разные методики, известные специалисту в данной области, такие как электропорация, трансфекция, трансформация и т.д. В другом аспекте искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, вводят субъекту. Искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, можно вводить субъекту с помощью любой методики, известной специалисту в данной области, например, внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикожно, местно, интратекально, внутриперитонально, внутриопухолево и т.д. В некоторых аспектах искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, вводят субъекту системно. В других аспектах искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную генетическую конструкцию, вводят субъекту местно.

Модификация эндогенных генов

В другом аспекте в данном документе представлены способ модификации эндогенного гена таким образом, чтобы полученный ген содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, или содержал дополнительную нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS (другими словами, интронный REMS, не найденный в естественных условиях в эндогенном гене, то есть неэндогенный интронный REMS). В конкретном аспекте в данном документе представлены способы модификации эндогенного гена таким образом, чтобы полученный ген содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, и содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS.

В рамках настоящего изобретения термин «эндогенный ген» относится к гену, обнаруженному в естественных условиях в клетке или у живого субъекта. Для введения в эндогенный ген любого одного, двух или всего из следующего: точка ветвления, 3'-сайт сплайсинга и интронный REMS, можно использовать методики, известные специалисту в данной области, например, можно использовать подход CRISPR-Cas, TALEN или ZFN. В

определенных аспектах нуклеотидную последовательность, кодирующую существующий 5'-сайт сплайсинга, можно заменить интронным REMS, или интронный REMS можно вставить внутрь интрона. В некоторых аспектах при введении в эндогенный ген нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, следует соблюдать осторожность, чтобы не нарушить открытую рамку считывания, или при введении стоп-кодона. Введение в эндогенный ген нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, может приводить или не приводить к аминокислотной замене на белковом уровне. В определенных аспектах введение в эндогенный ген нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, приводит к аминокислотной замене на белковом уровне. В некоторых аспектах эта аминокислотная замена представляет собой консервативное аминокислотное замещение. В других аспектах введение в эндогенный ген нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS, не приводит к аминокислотной замене на белковом уровне.

Наборы

В одном аспекте в данном документе представлены наборы, содержащие в контейнере искусственную генетическую конструкцию или вектор, содержащий искусственную конструкцию. В определенных аспектах наборы дополнительно содержат в отдельном контейнере соединение, описанное в данном документе, и/или в отдельном контейнере отрицательный контроль, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или соединение, которое не распознает интронный REMS. В конкретном аспекте наборы дополнительно содержат положительный контроль, такой как соединение, описанное в данном документе в качестве положительного контроля. В некоторых аспектах наборы дополнительно содержат в одном или более отдельных контейнерах праймеры и/или антитела для оценки выработки мРНК-транскрипта из искусственной генетической конструкции и/или выработки из нее белка.

В другом аспекте в данном документе представлены наборы, содержащие в одном или более контейнерах компоненты и/или реагенты, необходимые для получения искусственной генетической конструкции и/или вектора, содержащего искусственную генетическую конструкцию. В другом аспекте в данном документе представлены наборы, содержащие в одном или более контейнерах компоненты и/или реагенты, необходимые для модификации эндогенного гена таким образом, чтобы он содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, или дополнительную нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS (другими словами, REMS, не найденный в естественных условиях в эндогенном гене, то есть неэндогенный REMS). В другом аспекте в данном документе представлены наборы, содержащие в одном или более контейнерах компоненты и/или реагенты, необходимые для модификации эндогенного гена таким образом, чтобы полученный ген содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую интронный REMS, и содержал нуклеотидную последовательность, кодирующую точку ветвления, и нуклеотидную последовательность, кодирующую 3'-сайт сплайсинга впереди нуклеотидной последовательности, кодирующей интронный REMS. В

некоторых аспектах наборы дополнительно содержат в одном или более отдельных контейнерах праймеры и/или антитела для оценки выработки мРНК-транскрипта из модифицированного эндогенного гена и/или выработки из него белка.

В другом аспекте в данном документе представлены наборы, содержащие в контейнере соединение, описанное в данном документе, и инструкции для использования. В некоторых аспектах наборы дополнительно содержат в отдельном контейнере отрицательный контроль, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или соединение, которое не распознает интронный REMS.

Примеры

Для более подробного описания и содействия пониманию настоящего описания предложены следующие неограничивающие биологической примеры с целью более полной иллюстрации объема описания, а не для истолкования в качестве конкретного ограничения его объема. Те изменения настоящего описания, которые могут быть известны сейчас или разработаны позже, и которые будут установлены в пределах компетенции специалиста в данной области, считаются находящимися в рамках объема настоящего описания и заявленного в формуле изобретения. пример ниже иллюстрирует наличие интронного элемента распознавания для модификатора сплайсинга (REMS), который важен для распознавания соединения, описанного в данном документе, а связывание такого соединения с интронным REMS на РНК-предшественнике, обеспечивает или усиливает сплайсинг РНК-предшественника, и подтверждает пользу интронного REMS в комбинации с соединением, описанным в данном документе, для модификации сплайсинга РНК, и для модулирования количества продукта гена.

Материалы и Способы

Обработка клеток: лимфоциты GM04856 разводили в среде, состоящей из DMEM, 10% FBS и 1x Pen/Strep, до концентрации 2,5e5 клеток/мл. 2 мл (500 K клеток) высевали на 6-луночные планшеты и содержали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO_2. Разведения соединения получали в виде 2x маточного раствора соединения в среде (например, для итоговых 100 нМ, получают 200 нМ маточный раствор). После выдерживания 4 ч в каждую лунку добавляли 2 мл 2x маточного раствора соединения, что приводит к 4 мл/лунку с 1x итоговой концентрацией соединения. Клетки инкубировали в течение ~20 ч при 37°C, 5% CO_2. После инкубации клетки осаждали в течение 5 мин при 1000 об/мин. В вакууме удаляли супернатант, и клетки ресуспендировали в 350 мкл буфера RLT (м/ 10 мкл/мл бета-меркапто-этанол, набор RNeasy). Всю РНК выделяли с использованием набора RNeasy Mini от Qiagen согласно инструкциям изготовителя. Концентрацию полученной общей РНК определяли с использованием Nanodrop и разбавляли водой до итоговой концентрации 25 нг/мкл.

Конечная точка RT-PCR и RNASeq: Анализ альтернативно сплайсированной мРНК в культивируемых клетках

Клетки SH-SY5Y, полученные из биопсии костного мозга пациента-женщины с нейробластомой, высевали по 600000 клеток/лунку в 2 мл DMEM с 10% FBS на 6-

луночные планшеты и инкубировали в течение 4 часов в инкубаторе для выращивания клеток (37°C, 5% CO_2, 100% относительная влажность). Затем клетки обрабатывали соединением 64 в разных концентрациях (в 0,1% DMSO) в течение 24 часов. После удаления супернатанта клетки лизировали в буфере RLT с β-меркаптоэтанолом, и всю РНК экстрактировали согласно протоколу изготовителя (RNeasy Mini Kit, Qiagen, Inc.).

Одностадийную RT-PCR выполняли с использованием реагентов AgPath-ID™ One-Стадия RT-PCR (Life Technologies, Inc.) с использованием в качестве входного материала 50 нг общей РНК. Использовали следующие условия ПЦР: Стадия 1: 48°C (15 мин), Стадия 2: 95°C (10 мин), Стадия 3: 95°C (30 сек), Стадия 4: 55°C (30 сек), Стадия 5: 68°C (1 мин), повтор Стадий 3-5 в течение 34 циклов, затем содержание при 4°C. присутствие iExon внутри альтернативно сплайсированной мРНК идентифицировали с использованием праймеров, перечисленных в Таблицах 13-19, которые соответствуют фиг. 2, 3, 4 и 5. продукты ПЦР выделяли на 2% агарозных E-гелях (Life Technologies, Inc.), окрашивали этидия бромидом и визуализировали с использованием устройства визуализации геля (UVP). Результаты для генов с воздействием интронных экзонов, созданные путем обработки соединением 64, показаны в Таблице 21 и Таблице 22 для клеток SH-SY5Y, обработанных соединением 64 при 24 нМ и 100 нМ, соответственно, и в Таблице 23 для клеток HD-1994, обработанных соединением 64 при 100 нМ.

Для RNAseq клетки SH-SY5Y обрабатывали, как описано выше. Всю РНК (3 мкг) использовали для получения и секвенирования библиотеки РНК. МРНК обогащали с использованием олиго(dT) шариков, а затем случайным образом фрагментировали путем добавления буфера для фрагментации, затем синтезировали кДНК с использованием матрицы мРНК и праймера случайных гексамеров, после чего для инициации синтеза второй цепи добавляли специально созданный буфер синтеза второй цепи (Illumina), dNTP, РНКазу H и ДНК-полимеразу I. После последовательности терминальной репарации, лигирования и секвенирования адаптера библиотеку двухцепочечной кДНК завершали путем выбора размера и обогащения ПЦР. Библиотеки РНК секвенировали в секвенаторе HiSeq при> 30 M на образец, затем генерировали 150 нт парных концевых считываний. Удаляли считывания, содержащие адаптерную последовательность, а оставшиеся считывания картировали на геноме человека (hg19) с использованием STAR (версия 2.5.1). Использовались только однозначно картированные считывания (с MAPQ> 10) с несоответствиями <5 nt/100 nt и правильно спаренными считываниями. Количество считываний в области кодирующей последовательности (CDS) кодирующих белок генов и экзонной области некодирующих генов подсчитывали и анализировали с использованием DESeq2 (Love et al., 2014). Для анализа сплайсинга подсчитывали считывания для разных экзонов, аннотированных или не аннотированных, но идентифицированных по RNA-seq. Для каждого экзона рассчитывали значение Percent-Spliced-In (PSI) с использованием процентного значения среднего числа считываний, поддерживающего включение экзона среди всех считываний, поддерживающих либо включение, либо исключение экзона. Сравнивали различия PSI между двумя образцами, а для определения статистической

значимости использовался точный критерий Фишера. Увеличение PSI> 5% и значение P <0,01 использовали для выбора статистически значимых интронных экзонов, включаемых в соединение.

Результаты. Олигонуклеотиды, соответствующие экзонам, которые фланкируют интрон, в котором расположен iExon, использовали для амплификации общей РНК, очищенной от необработанных (DMSO) или обработанных соединением 64 клеток (при уровнях дозы 10 нМ, 1 мкМ или 10 мкМ).

Полученные продукты обрабатывали на агарозном геле, где полученные полосы, представляющие интерес для каждого гена, показаны стрелками с открытыми и закрытыми концами, где открытая стрелка представляет изоформу экзона, где происходил эндогенный сплайсинг дикого типа; и где закрытая стрелка представляет изоформу экзона, где iExon включен в мРНК, как показано на фиг.2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B и 6A. Во всех случаях увеличение концентрации соединения приводило к появлению более медленно мигрирующего продукта ПЦР, содержащего полученный из интрона экзон, где наблюдаемые дополнительные полосы представляют собой промежуточные продукты сплайсинга. Звездочка (*) на каждом рисунке представляет событие, когда целевой экзон был пропущен.

Таблица 13 Прямые праймеры для фиг. 2

Ген	Прямой праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
ABCB8	ABCB_54-73	GCCGGCGGCTCCTGTTTTAC	3635
ANXA11	ANXA_101-120	AGTCGCTGTACCACGACATC	3636
ARL15	ARL1_87-106-1a-KE	GCTGCCGGATGTCTGATCTC	3637
ATG5	ATG5_100-122-KE	ACGAATTCCAACTTGTTTCACGC	3638
BECN1	BECN_53-72	TTGACCATGCAATGGTGGCT	3639
C12orf4	c12o_40-58	GCCCAGGACTTCGGAACTA	3640
DENND4A	DENN_79-98-KE	GATCCGGGACAGCCCTTGTA	3641
DIAPH3	DIAP_6-25	CGGCAGAGTCTCAGTCCAAT	3642
EVC	EVC _61-80-KE	GGCACTGAGGCAGGAAAAGC	3643
FAM162A	FAM1_54-72	GTCGGCGGAGTAGCAAGTG	3644
HTT	HTT_E49_For	TGCCCAGTCATTTGCACCTT	3645
MMS22L	MMS22Le14F1	TGGTGTCTAAGAATGAGGAAATGGTA	3646
NIPA1	NIPA1e4 R_1	TTTGGGGAGTGGATAATCAGCA	3647
PAPD4	PAPD_46-65-KE	CCCGGAGCAGTGATGGTGAT	3648

PDXDC1	PDXD_23-42	TGTGCCGTGTACCCTGTAAC	3649
RAF1	RAF1_90-112-KE	CGACATCCACACCTAATGTCCAC	3650
SENP6	SENP_12-36-KE	TCAGAGTCTAAGAGAGATGGAGGTT	3651
SF3B3	SF3B-9a_122-143-KE	CTGGTTGATGAGTTGGACAGCC	3652
SF3B3	SF3B-2a_84-105-KE	ACTTAACCTTGCAGAGAGCCAC	3653
TBCA	TBCA_21-39-KE	GCCTAAATAGCCGCAGCCT	3654
UBE2L3	UBE2_18-36	GCCAGCAGGAGGCTGATGA	3655
XRN2	XRN2_28-47	TTCACATCTGATGGCTCCCC	3656
ZFAND1	ZFAN_9-32-KE	CCATTTGTGTGTGATGATTGTTCA	3657

Таблица 14 Обратные Праймеры для фиг. 2

Ген	Обратный Праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
ABCB8	ABCB_235-254	AGGAGCTGCGGTAGCCATCA	3658
ANXA11	ANXA_302-321	GAGCCACCAGTCACTGTTCA	3659
ARL15	ARL1_392-411-1a-KE	TGAGGCCTATGCAAACCAGG	3660
ATG5	ATG5_329-351-KE	CAAGGAAGAGCTGAACTTGATGC	3661
BECN1	BECN_205-225	ACTGCCTCCTGTGTCTTCAAT	3662
C12orf4	c12o_329-349	TGACTGGCATTCTCTTGAACA	3663
DENND4A	DENN_197-220-KE	CCATACTTTTCAACAGTTCCTGGT	3664
DIAPH3	DIAP_242-261	GCGACTGGAGTCCTTGTTGA	3665
EVC	EVC _217-238-KE	AGGAAGAAGGTCAAGGAGGCAC	3666
FAM162A	FAM1_314-336	CAGAGCTTCTGGTAAGCCTTAGA	3667
HTT	HTT_E51_Rev	GGGTATTTGTCCTTCTTTCT	3668
MMS22L	MMS22Le15 R_1	CGCAAGTTGTGAGAAAGGCACTA	3669
NIPA1	NIPA1e3F1	GATGGTGTTCTGGATAAAAAGCCT	3670
PAPD4	PAPD_183-205-KE	AAGGTGAGTATATGCCGTGCTTC	3671
PDXDC1	PDXD_179-199	CAAGCAACAGGGGCAGTCTTC	3672
RAF1	RAF1_249-269-KE	GGCTACTGGACAGGGCTGAAG	3673
SENP6	SENP_158-177-KE	TGATGAACGGAGCTGTTGCC	3674
SF3B3	SF3B-9a_283-303-KE	CCCCTACCACAGGCCACATAC	3675
SF3B3	SF3B-2a_256-277-KE	ATGTACTTTGCCAGTGTTGGGG	3676

TBCA	TBCA_261-284-KE	GTCATAATTTTCACCGTCTTCAGC	3677
UBE2L3	UBE2_163-182	AGCCCTTGCCAAGTCAATAA	3678
XRN2	XRN2_189-209	TTGTAGTACCGCTGCTTCCAG	3679
ZFAND1	ZFAN_146-167-KE	AAGTTCTCTCTCAGCACAGTCT	3680

Таблица 15 Прямые праймеры для фиг. 3

Ген	Прямой праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
ACV R_{1b}	ACVR_171-190-KE	TACCAGACGGTCATGCTGCG	3681
AXIN1	AXIN_198-217-KE	AAAAGAGAGCCAGCCGAGCA	3682
CENPI	CENP_177-201-KE	TCATCCTTCTTTCTTGAGTTACGCT	3683
DCAF17	DCAF_84-103-KE	TTATCGGCGCTGTGTCAGCA	3684
FAM174A	FAM1_85-109-KE	GGATGATGAGGATGATGACAACACG	3685
FBL	FBL_99-118	TGCTCGACACCCACACAAAT	3686
GNG12	GNG1_17-39-KE	ACCTGAAAACATTGGACCACACA	3687
GXYLT1	GXYL_57-77	GGAAGCAATTGCCAAGAAGCA	3688
HMGXB4	HMGX_829-848-KE	CTCCCAGCATCCCATACGCT	3689
IVD	IVD _40-60-KE	CTGGGGATGAGGGGCTCTAAC	3690
KDM6A	KDM6_94-116-KE	TGGCACGAAATATCAAGGTCTCA	3691
MADD	MADD_137-156-KE	TGCCACAGGAAAGGGTCCTA	3692
MRPL45	MRP4_42-65	AGGACTTCCCTGAAAAAGCTAAGG	3693
NSUN4	NSUN_142-160-KE	AGGGGGACACCTATGACCG	3694
NUPL1	NUPL_144-163	GTCCACAGGGTTCTCCTTCG	3695
PPIP5K2	PPIP_34-57-KE	TCAGTTGACCTATCTCCCTCATGG	3696
SOS2	SOS2_86-107-KE	AACCTCGAAACTGCAAACAGCC	3697
STAT1	STAT_68-88-KE	TTCCTGCTGCGGTTCAGTGAG	3698
STRN3	STRN_95-115-KE	GTGAAGGAGCTGGAGAAGCAC	3699
TNS3	TNS3_6-29-KE	CCAGGTGATAAACTTGTGATCGTG	3700
WNK1	WNK1_45-67	GCTGGTGTTTTTAAGATGGGACG	3701

Таблица 16 Обратные Праймеры для фиг. 3

Ген	Обратный Праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID

			NO:
ACV R_{1b}	ACVR_399-418-KE	TCAAACAGGGACCCGTGCTC	3702
AXIN1	AXIN_398-417-KE	CCGCAGAAGTAGTACGCCAC	3703
CENPI	CENP_257-281-KE	CATTTACTGTCCTTTCTTCTGGGCT	3704
DCAF17	DCAF_251-274-KE	GGGCATTCCCATAATAAAGCATCC	3705
FAM174A	FAM1_197-221-KE	GTTCTTTCATCAAAAGGCACATTCT	3706
FBL	FBL _285-304	CCTCCATTACGCAGGAAGGT	3707
GNG12	GNG1_199-218-KE	GGTGCTTGCTGTTTTGCTGG	3708
GXYLT1	GXYL_246-268	AGGAACGGATGTTGTCATCTTCA	3709
HMGXB4	HMGX_1123-1144-KE	TTACAGAACACCTGGTAGGCCG	3710
IVD	IVD _290-311-KE	AGGTCCAGCCCACTCATCAGCA	3711
KDM6A	KDM6_265-287-KE	TGTCTGACATTGCTTCAGAGTTC	3712
MADD	MADD_288-309-KE	TCTCCTCTGTCTCACCAAGGTC	3713
MRPL45	MRP4_198-222	GGAAAACAGTGTTCAGTTACCAAGG	3714
NSUN4	NSUN_317-338-KE	CTGTCGCTCCTTCTTCCTTGAC	3715
NUPL1	NUPL_306-325	AATTGAGCCCCACAGAAGGG	3716
PPIP5K2	PPIP_149-172-KE	TTCACCTCCCCATTTTAGAACCAA	3717
SOS2	SOS2_281-301-KE	AATGGTGTTGGGTGACCTCGT	3718
STAT1	STAT_279-300-KE	TGCGAATGATGTCAGGGAAAGT	3719
STRN3	STRN_304-323-KE	GAAGGGATGTGGGGCAGCTC	3720
TNS3	TNS3_96-116-KE	CGGCTCCTTGTCCTTCAACAT	3721
WNK1	WNK1_187-207	CTGAGGACTCTGAGGTGCTGG	3722

Таблица 17 Прямые праймеры для фиг. 4

Ген	Прямой праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
DCAF17	DECA_23-43-KE	TGCTGTACCTTGCAGTGTTCC	3723
DHFR	DHFR_5-24	CCATGAATCACCCAGGCCAT	3724
DMXL1	DMXL_157-177-KE	GATTCACCACCCCACCCTGAT	3725
FER	FER _90-114-KE	ATCAGGTGTAGTTCTGCTGAATCCT	3726
FNDC3A	FNDC_27-48-KE	CCAAATGGTTCTGTGCCTCCTA	3727
GALC	GALC_106-130-KE	AGCGTTACCATGATTTGGACATTGA	3728
GBP1	GBP1_155-175-KE	AGAAGTGCTAGAAGCCAGTGC	3729
HSD17B12	HSD1_40-63-KE	TTTTGGATGTTCCTGACTTGGACA	3730

KIDINS220	KIDI_82-106-KE	GAAAACATTCCTGCTCTGAAAGCTC	3731
LARP7	LARP_211-231-KE	AGGATCCGGAGACGGAAATGT	3732
OXCT1	OXCT_55-75-KE	GGCCTGACAGTGGATGACGTA	3733
SREK1	SREK_85-106-KE	GCGAGTACGAGAAGCTCAGTCA	3734
SSBP1	SSBP_27-51	AAAAGAAAATAGAAGCCATGTTTCG	3735
STRADB	STRA_58-78	TGTTCCACCAACGTTTCTCACTGTTC C ACCAACGTTTCTCAC	3736

Таблица 18 Обратные Праймеры для фиг. 4

Ген	Обратный Праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
DCAF17	DECA_168-190-KE	CCATGAGACAAGGTAGCATCTGT	3737
DHFR	DHFR_209-228	TGCCTTTCTCCTCCTGGACA	3738
DMXL1	DMXL_342-366-KE	ATGACTACCACAAAGGCACTGATAA	3739
FER	FER _189-213-KE	TTGCCCAGTAATTCTCCCAATATGA	3740
FNDC3A	FNDC_178-198-KE	ACTGTGTGACTACCAGGGTGA	3741
GALC	GALC_238-258-KE	TTTCACTCGCTGGAGACCTTG	3742
GBP1	GBP1_354-374-KE	CATTGGGCCTGTCATGTGGAT	3743
HSD17B12	HSD1_164-184-KE	TGGATCTTTCCACCATGCCAG	3744
KIDINS220	KIDI_303-322-KE	ATTGCCTTGTTCGGCAGCTA	3745
LARP7	LARP_366-387-KE	CTGCAAGCACCTGTTTAACTCG	3746
OXCT1	OXCT_236-256-KE	AATGAAAAACACGCAGCCTGG	3747
SREK1	SREK_335-355-KE	GTATGGGAACGAGATCGACCG	3748
SSBP1	SSBP_300-323	TCTTTCAAGAACCAAACTGGTAGT	3749
STRADB	STRA_353-372	GTTACCAGTGTTCCTGTGGG	3750

Таблица 19 Прямые праймеры для фиг. 5

Ген	Прямой праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
ASAP1	ASAP_64-83-19a-KE	TCACCAAAACCCACCCCTTC	3751
ATF6	ATF6_65-85	GAAGCCATCCGCAGAAGGGGA	3752
CRYL1	CRYL_36-56-KE	CATGTCAGAAGGGTTGGGCAT	3753
CTNS	CTNS_14-33	CCTCACTGTTCCTCCTGTCG	3754
DENND5A	DENN_178-199-8a-KE	CGGACACCTACTCTCCGTACAT	3755

DGKI	DGKI_81-101-KE	CCATGTGGAAAGAAACCCCGA	3756
DLGAP4	DLGA_281-301-KE	AAGTGAACAAGGGACGCTGAC	3757
ELMO2	ELMO_53-72-KE	TGCCACCACCGTCAGACATT	3758
ENTPD1	ENTP_79-97-KE	TTGCTTGCTGTGGGGTTGAC	3759
ERGIC3	ERGI_128-147-KE	GAAGGCTGCCAGGTGTATGG	3760
GNAQ	GNAQ_143-164-KE	CATGGACACACTCAAGATCCCA	3761
KIAA1524	KIAA_107-129-KE	GGGATTTGGAACAAAGGTTGCAG	3762
KIAA1715	KIAA_2-26	TGAAGCATTGGATGATTTAAAATCC	3763
L3MBTL2	L3MB_47-67-KE	TTACAAGGCTGCTCCCGTCAG	3764
LRRC42	LRCC_190-211	CCAGTGAATACTAGAGGGATCG	3765
MAN1A2	MAN1_24-46-KE	ATTGGCTGAGAAACTCCTTCCTG	3766
MMS19	MMS1_22-45-KE	CAGTGTTACAAGTTGTGGAAGCCC	3767
PMS1	PMS1_104-127-KE	TCTCCTCATGAGCTTTGGTATCCT	3768
POMT2	POMT_10-29	ACCCTTCCTTCCCAGTGGAG	3769
PRPF31	RPRF_50-69-KE	GCCAACCGTATGAGCTTCGG	3770
SKP1	SKP1_56-75	TCTTCCTTCGCTAACGCCTC	3771
STRN	STRN_84-105-KE	GAGAGAAAGGGGAAAAAGGGGG	3772
STRN4	STRN_33-52-4a-KE	GAGAACAGCCCGTTGGTGTG	3773
SUPT20H	SUPT_8-30-KE	AGCAAGGTTCAACCAGTCAAGAA	3774
TMEM214	TMEM_55-75	CCCACTTCTGGACTTTGCCTA	3775
UBAP2L	UBAP_60-79-KE	CCCTTTCCAACAGCCGAGTG	3776
VDAC2	VDAC_25-48	ATTGGAGTAGGCTATACTCAGACT	3777
VPS29	VPS2_12-31-KE	CGACGGTGGTGGTGACTGAG	3778

Таблица 20 - праймеры для фиг. 5

Ген	Обратный Праймер	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
ASAP1	ASAP_323-347-19a-KE	TGATGAAGTTGAACAGGTCTTCCTT	3779
ATF6	ATF6_230-254	TTGGTCTTGTGGTCTTGTTATGGGT	3780
CRYL1	CRYL_215-235-KE	CTTCGCTGTATCTGTCGCAGT	3781
CTNS	CTNS_251-271	TCGGGGAGCTCAAGGATAGTA	3782
DENND5A	DENN_380-400-8a-KE	TCAATTTTTGCCAGACGCAGC	3783
DGKI	DGKI_257-278-KE	ATGGGCATCAAATCCAAGGCTG	3784
DLGAP4	DLGA_466-485-KE	CGGGACTGGGCTCCTCTTTT	3785

ELMO2	ELMO_229-248-KE	TAATGGATGCCAGGGGCCGT	3786
ENTPD1	ENTP_198-219-KE	AACTTGTGTGAGAAGAACCCGC	3787
ERGIC3	ERGI_321-340-KE	CAGGGGGTTCACAATGCCTG	3788
GNAQ	GNAQ_273-296-KE	TTCTCAAAAGCAGACACCTTCTCC	3789
KIAA1524	KIAA_383-405-KE	GCTTACTTCCATACCAGGAACCA	3790
KIAA1715	KIAA_2889-2909	TGAGTCCGGATCAAACCTTTC	3791
L3MBTL2	L3MB_447-467-KE	TGAGCACCTCCACCTTCATCC	3792
LRRC42	LRCC_339-359	GTAAGACATTGCCTTGGTTGC	3793
MAN1A2	MAN1_4503-4522-KE	AGCCCCAGTTTCGCCCTACT	3794
MMS19	MMS1_260-280-KE	TTCTCCAGGAGCAAGGTGTGA	3795
PMS1	PMS1_285-308-KE	ACATGAGAGCCATCTTGTGATCTG	3796
POMT2	POMT_151-170	CTGATAGTGCTTCCGGGTCA	3797
PRPF31	RPRF_218-237-KE	TCGTTTACCTGTGTCTGCCG	3798
SKP1	SKP1_290-314	TGTGAAGATGAGTTCAGATCCAAAG	3799
STRN	STRN_277-296-KE	GGGTCTGGAAGGTGAACCCA	3800
STRN4	STRN_171-190-4a-KE	TTGGACCGCATGTCGAGGAT	3801
SUPT20H	SUPT_216-235-KE	TGTTCTCGGCAGAGCCAAGC	3802
TMEM214	TMEM_173-193	AAATGCCAGCACTTTCAGTCG	3803
UBAP2L	UBAP_218-237-KE	CTCAGCCGTCCAGAAATGCT	3804
VDAC2	VDAC_147-168	AGCCCAACCTTGTGGCCTCCAG	3805
VPS29	VPS2_203-220-KE	CCGGTGTGGGATGTGCAG	3806

Результаты: Получение iExon по данным RNA-seq (ΔPSI) в соответствии с точным критерием Фишера (FET) в клетках SH SY5Y, обработанных соединением 64 при 24 нМ (таблица 21) и 100 нМ (таблица 22) и в клетках нормальной фибробластной линии человека HD-1994 года, обработанных соединением 64 при 100 нМ (таблица 23), обеспечивая кратное изменение экспрессии гена на основании Log2 (Log2FC) для каждого, где NA означает «Нет данных». Анализ данных RNA-seq в клетках HD1994, полученных от Palacino et al. (Nat. Chem. Bio., 2015 (11) 511-517; регистрационный номер NCBI-SRA SRP055454).

ΔPSI для модулированной экспрессии идентифицированных транскриптов РНК представлен звездочками в таблице 21, таблице 22 и таблице 23, где одна звездочка (*) обозначает изменение экспрессии ≤ 25%, где две звездочки (**) обозначают изменение экспрессии в диапазоне изменения от > 25% до ≤ 50%, где три звездочки (***) обозначают изменение экспрессии в диапазоне изменения от > 50% до ≤ 75%, и где четыре звездочки (****) обозначают изменение экспрессии в диапазоне изменения от > 75% до ≤ 100%.

Таблица 21 Влияние соединения на клекти SHSY5Y при 24 нМ

Таблица 21 Ген	Положение Включения	ΔPSI	FET ΔPSI	Log2FC
ADAL	i6	*	0,1	-0,1
ADAM23	i24		0,9	0,0
ADAM23	i24	*	0,03	0,0
ADAMTS19	i18	*	4,00E-10	-0,7
ADAMTS19	i10	*	1,00E-06	-0,7
AGPS	i2	*	0,001	0,0
AKAP8L	i1	*	0,03	0,0
ANKRD13C	i6	*	1	0,0
ANXA11	i16	*	2,00E-14	-0,1
ARL15	i1	***	2,00E-47	0,1
ARL15	i4	*	0,003	0,1
ARSJ	i1	*	0,4	0,0
BECN1	i11	*	3,00E-76	0,0
BIN3	i2	*	5,00E-08	0,0
BTBD10	i4	*	0,03	-0,1
C11orf30	i20	*	3,00E-07	0,0
C12orf4	i1	**	8,00E-40	0,1
C1orf27	i1	*	9,00E-05	0,1
C2orf47	i5	*	0,5	0,2
CACNB1	i6	*	0,02	0,0
CACNB4	i6	*	0,003	-0,1
CADM2	i4	*	1	0,1
CDH18	i4	**	2,00E-04	0,0
CENPI	i19		0,6	-0,1
CEP162	i2	*	3,00E-04	0,1
CEP170	i10	*	5,00E-15	-0,2
CEP192	i13	*	7,00E-04	0,1
CHEK1	i13	**	2,00E-26	-0,3
CHRM2	i4	*	2,00E-05	-0,2
CMAHP	i6	*	3,00E-04	-0,3
CNRIP1	i2	*	5,00E-44	0,1

CNTN1	i1	*	7,00E-15	-0,6
CRYBG3	i17		1	-0,1
CUX1	i2	*	8,00E-07	-0,1
DAAM1	i15	*	0,1	-0,1
DCAF17	i2	*	7,00E-04	0,1
DCAF17	i6	*	0,4	0,1
DCUN1D4	i9	*	0,5	0,1
DDX42	i8	*	2,00E-14	0,0
DENND1A	i10	*	0,2	-0,1
DENND4A	i30	*	4,00E-05	-0,1
DENND5A	i8	*	8,00E-04	-0,1
DET1	i1	*	0,08	0,0
DET1	i1		1	0,0
DGKI	i19	*	0,4	-0,2
DHFR	i5	**	3,00E-07	-0,3
DHFR	i5	**	3,00E-11	-0,3
DIAPH3	i15	*	9,00E-11	-0,4
DIAPH3	i27	*	5,00E-05	-0,4
DLG5	i20	*	6,00E-08	-0,1
DYRK1A	i3	*	6,00E-05	0,1
DZIP1L	i15	*	0,02	-0,2
ELMO2	i3	****	0,004	0,0
ENAH	i1	*	1,00E-17	0,3
ENOX1	i5	*	0,3	0,0
ERC2	i6		1	-0,1
EVC	i5	*	2,00E-11	-0,1
FAM162A	i1	*	4,00E-26	0,1
FAM174A	i2	*	2,00E-04	0,0
FAM195B	i5		0,8	0,0
FAM208B	i1	*	0,006	0,1
FAM69B	i1	*	9,00E-05	0,1
FBXL16	i2	*	5,00E-09	-0,4
FGD4	i1	*	0,1	-0,1
FHOD3	i21	*	2,00E-07	-0,9

GALC	i6	*	0,09	-0,2
GLCE	i2		1	0,0
GOLGB1	i14	*	0,1	-0,2
GTSF1	i2	*	0,003	0,0
GXYLT1	i7	*	7,00E-43	0,1
HDAC5	i14	*	0,09	-0,3
HDX	i1	**	1,00E-11	0,2
HTT	i49	*	1,00E-21	-1,0
IFT57	i5	*	2,00E-15	0,2
INO80	i27	*	6,00E-05	0,0
INVS	i3	*	3,00E-07	0,0
KDM6A	i27	*	1,00E-16	0,2
KIDINS220	i2	*	0,008	0,0
KIF21A	i1	*	1,00E-21	0,0
L3MBTL2	i5	*	0,09	-0,4
LINCR-0002	i1	*	1,00E-07	0,0
LINGO2	i6	*	3,00E-05	-0,2
LOC400927	i3	**	0,02	0,0
LPHN1	i3	*	5,00E-11	0,0
LRRC1	i11	*	0,02	-0,1
LRRC42	i2	**	3,00E-35	0,0
LYRM1	i2	*	2,00E-12	0,2
MACROD2	i1	*	0,01	-0,1
MAPK10	i2	*	0,1	0,0
MARCH8	i6	*	1,00E-04	0,0
MDN1	i91	*	0,1	0,0
MEAF6	i8	**	1,00E-12	0,1
MEMO1	i6	*	1,00E-17	-0,1
MFN2	i1	*	2,00E-08	0,0
MLLT10	i17	*	4,00E-11	0,0
MRPL39	i10	*	3,00E-06	0,1
MRPL45	i4	*	1,00E-09	0,1
MRPS28	i2	*	6,00E-12	0,1
MTM R_3	i6	*	0,05	0,0

MYB	i11	*	0,03	0,1
MYCBP2	i55	**	2,00E-08	0,0
MYCBP2	i80	*	0,01	0,0
MYLK	i5		1	-0,1
NLGN1	i4		1	-0,1
NSUN4	i5	*	0,5	0,0
NUPL1	i1	*	5,00E-45	0,2
OSBPL3	i1	*	0,3	0,0
PAPD4	i7	**	1,00E-24	-0,4
PCDH10	i1	*	0,002	-0,2
PDE3A	i2	*	6,00E-12	-0,1
PDE7A	i2	**	4,00E-40	0,2
PDXDC1	i7	*	3,00E-21	-0,1
PDXDC2P	i7	***	0,01	0,0
PELI1	i1	*	3,00E-05	0,0
PITPNB	i7	*	3,00E-10	-0,5
PMS1	i5	*	0,2	0,0
POMT2	i11	**	5,00E-76	0,0
PSMA4	i4	*	3,00E-26	0,2
RAB23	i1	*	0,2	0,2
RAF1	i7	*	1,00E-28	0,0
RASIP1	i3		1	0,0
RCOR3	i10	*	3,00E-07	0,0
RERE	i13	*	0,04	0,1
RNF130	i8	*	0,05	0,1
RNF144A	i2	*	0,008	-0,1
RNF213	i26	*	0,3	-0,3
RPF2	i1	*	1,00E-10	0,3
RPS10	i5	*	0,02	0,0
SCO1	i4	*	6,00E-06	-0,1
SENP6	i2	*	2,00E-23	0,1
SF3B3	i2	*	5,00E-164	0,0
SGMS1	i2	*	0,5	0,1
SGPL1	i3	*	0,5	-0,1

SLC25A16	i6	*	0,04	0,0
SLC25A17	i3	*	7,00E-10	0,0
SNX24	i1	*	5,00E-08	-0,1
SNX7	i8	*	4,00E-12	0,1
SORCS1	i26	*	0,03	-0,2
SPIDR	i1	*	3,00E-07	0,0
SPRYD7	i4	*	5,00E-06	-0,1
SREK1	i7	*	2,00E-08	-0,2
SSBP1	i2	*	3,00E-104	0,1
STRADB	i4	*	6,00E-06	0,0
STXBP4	i16		1	0,0
SUPT20H	i24	*	4,00E-08	0,0
TAF2	i23	**	4,00E-42	0,1
TARBP1	i13	*	0,2	0,0
TASP1	i13	*	1,00E-04	-0,1
TBCA	i1	*	6,00E-88	0,1
TCF4	i4	*	7,00E-50	-0,1
TEKT4P2	i2		0,9	0,0
TET1	i8	*	3,00E-09	-0,2
TIAM1	i4	*	1,00E-07	-0,1
TJP2	i1	*	8,00E-06	0,2
TMEM214	i8	*	6,00E-06	0,0
TNRC6A	i4	*	1,00E-27	0,0
TRAF3	i8	*	0,1	0,0
TRIM65	i5	**	1,00E-22	0,0
TSPAN7	i1	*	0,02	-0,3
UBN2	i6	*	0,6	-0,1
URGCP-MRPS24	i1	*	7,00E-06	0,0
UVRAG	i5	*	0,006	-0,1
WDR27	i9	**	1,00E-29	-0,1
WDR90	i9	*	6,00E-06	-0,2
WNK1	i23	*	4,00E-31	0,0
XRN2	i16	*	1,00E-24	-0,5
ZFP82	i4	*	5,00E-16	0,1

ZMIZ2	i1	*	0,001	0,0
ZNF138	i3	*	1,00E-05	0,1
ZNF208	i3	*	0,4	0,0
ZNF212	i1	*	0,01	0,1
ZNF280D	i19	*	0,2	0,0
ZNF37BP	i4	***	1,00E-31	0,0
ZNF426	i4	*	0,01	0,2
ZNF618	i11	*	2,00E-09	-0,1
ZNF680	i3	*	2,00E-09	0,1
ZNF730	i3	*	0,04	0,1
ZNF836	i3	*	0,08	-0,1
ZSCAN25	i2	*	0,02	0,0

Таблица 22 Влияние соединения на клекти SHSY5Y при 100 нМ

Таблица 22 Ген	Положение Включения	ΔPSI	FET ΔPSI	Log2FC
ADAL	i6	*	7,00E-11	-0,4
ADAM23	i24	*	9,00E-13	0,0
ADAM23	i24	*	2,00E-12	0,0
ADAMTS19	i18	**	2,00E-23	-1,3
ADAMTS19	i10	*	8,00E-23	-1,3
AGPS	i2	*	4,00E-14	-0,3
AKAP8L	i1	*	2,00E-19	-0,1
ANKRD13C	i6	*	6,00E-05	-0,1
ANXA11	i16	*	1,00E-66	-0,6
ARL15	i1	****	9,00E-90	0,1
ARL15	i4	*	6,00E-04	0,1
ARSJ	i1	*	2,00E-04	0,0
BECN1	i11	**	3,00E-249	0,2
BIN3	i2	*	1,00E-18	0,0
BTBD10	i4	*	1,00E-13	-0,3
C11orf30	i20	*	6,00E-20	-0,1
C12orf4	i1	****	2,00E-93	0,2
C1orf27	i1	*	9,00E-32	0,2
C2orf47	i5	*	2,00E-05	0,1

CACNB1	i6	*	2,00E-05	0,1
CACNB4	i6	**	5,00E-10	0,0
CADM2	i4	**	0,006	0,0
CDH18	i4	****	1	0,0
CENPI	i19	*	1,00E-10	0,0
CEP162	i2	*	1,00E-10	0,2
CEP170	i10	*	5,00E-43	-0,6
CEP192	i13	*	0,002	0,1
CHEK1	i13	**	9,00E-34	-0,6
CHRM2	i4	**	9,00E-14	0,1
CMAHP	i6	**	2,00E-05	-0,3
CNRIP1	i2	*	7,00E-122	0,1
CNTN1	i1	*	3,00E-61	0,0
CRYBG3	i17	*	6,00E-08	-0,1
CUX1	i2	*	1,00E-33	-0,1
DAAM1	i15	*	6,00E-05	-0,1
DCAF17	i2	*	7,00E-14	0,1
DCAF17	i6	*	5,00E-08	0,1
DCUN1D4	i9	*	9,00E-06	0,0
DDX42	i8	*	1,00E-54	-0,2
DENND1A	i10	*	5,00E-12	-0,3
DENND4A	i30	**	3,00E-19	0,0
DENND5A	i8	*	7,00E-35	-0,6
DET1	i1	*	0,002	0,0
DET1	i1	*	6,00E-04	0,0
DGKI	i19	*	2,00E-05	-0,3
DHFR	i5	**	2,00E-10	-0,8
DHFR	i5	**	4,00E-17	-0,8
DIAPH3	i15	*	5,00E-19	-1,1
DIAPH3	i27	*	1,00E-27	-1,1
DLG5	i20	*	2,00E-43	-0,4
DYRK1A	i3	*	2,00E-10	0,1
DZIP1L	i15	*	5,00E-05	-0,2
ELMO2	i3	****	5,00E-04	0,0

ENAH	i1	*	8,00E-71	0,2
ENOX1	i5	*	2,00E-07	0,0
ERC2	i6	***	9,00E-05	-0,1
EVC	i5	**	5,00E-27	-0,2
FAM162A	i1	*	9,00E-88	0,1
FAM174A	i2	*	8,00E-10	0,0
FAM195B	i5	*	5,00E-08	-0,2
FAM208B	i1	*	7,00E-06	0,1
FAM69B	i1	*	8,00E-06	-0,1
FBXL16	i2	*	5,00E-13	-0,5
FGD4	i1	*	4,00E-17	0,0
FHOD3	i21	***	5,00E-37	-1,2
GALC	i6	*	4,00E-05	-0,7
GLCE	i2	*	0,001	0,1
GOLGB1	i14	*	2,00E-04	-0,1
GTSF1	i2		1	-0,1
GXYLT1	i7	**	2,00E-103	0,1
HDAC5	i14	*	9,00E-07	-0,5
HDX	i1	***	1,00E-37	0,3
HTT	i49	***	9,00E-62	-1,4
IFT57	i5	*	3,00E-45	0,1
INO80	i27	*	6,00E-15	-0,1
INVS	i3	*	2,00E-10	0,1
KDM6A	i27	***	3,00E-47	0,3
KIDINS220	i2	*	2,00E-12	0,1
KIF21A	i1	*	3,00E-79	-0,1
L3MBTL2	i5	*	3,00E-11	-0,9
LINCR-0002	i1	*	7,00E-12	0,0
LINGO2	i6	*	1,00E-05	0,0
LOC400927	i3	***	3,00E-06	0,0
LPHN1	i3	*	2,00E-20	-0,2
LRRC1	i11	*	3,00E-09	-0,3
LRRC42	i2	***	1,00E-92	0,0
LYRM1	i2	*	1,00E-56	0,4

MACROD2	i1	***	3,00E-06	0,1
MAPK10	i2	*	4,00E-07	-0,1
MARCH8	i6	*	5,00E-04	0,1
MDN1	i91	*	2,00E-10	-0,1
MEAF6	i8	***	3,00E-23	0,0
MEMO1	i6	**	1,00E-62	-0,5
MFN2	i1	*	1,00E-33	0,0
MLLT10	i17	*	3,00E-41	-0,2
MRPL39	i10	*	3,00E-32	0,2
MRPL45	i4	*	3,00E-26	0,1
MRPS28	i2	*	1,00E-29	0,0
MTM R_3	i6	*	1,00E-05	0,0
MYB	i11	*	8,00E-07	-0,1
MYCBP2	i55	**	5,00E-13	0,1
MYCBP2	i80	*	3,00E-08	0,1
MYLK	i5	*	9,00E-06	-0,1
NLGN1	i4	*	4,00E-04	-0,2
NSUN4	i5	*	2,00E-10	-0,3
NUPL1	i1	**	2,00E-125	0,3
OSBPL3	i1	*	2,00E-05	0,1
PAPD4	i7	***	3,00E-58	-0,7
PCDH10	i1	*	1,00E-10	-0,2
PDE3A	i2	*	2,00E-39	0,0
PDE7A	i2	***	1,00E-122	0,3
PDXDC1	i7	**	4,00E-67	-0,3
PDXDC2P	i7	****	1,00E-05	0,0
PELI1	i1	*	5,00E-11	0,0
PITPNB	i7	*	2,00E-28	-1,5
PMS1	i5	*	8,00E-22	-0,4
POMT2	i11	****	4,00E-165	-0,2
PSMA4	i4	*	5,00E-69	0,2
RAB23	i1	*	7,00E-07	0,1
RAF1	i7	*	1,00E-104	0,0
RASIP1	i3	****	0,01	0,0

RCOR3	i10	*	5,00E-19	-0,2
RERE	i13	*	3,00E-19	-0,1
RNF130	i8	*	2,00E-04	0,1
RNF144A	i2	*	2,00E-17	0,1
RNF213	i26	*	0,002	-0,1
RPF2	i1	*	2,00E-41	0,2
RPS10	i5	*	0,005	0,0
SCO1	i4	*	3,00E-21	-0,4
SENP6	i2	**	1,00E-103	0,0
SF3B3	i2	*	0	-0,1
SGMS1	i2	*	5,00E-05	0,1
SGPL1	i3	*	3,00E-04	0,1
SLC25A16	i6	*	7,00E-06	-0,1
SLC25A17	i3	*	2,00E-39	0,0
SNX24	i1	*	3,00E-16	0,1
SNX7	i8	*	1,00E-75	0,1
SORCS1	i26	*	5,00E-05	-0,3
SPIDR	i1	**	1,00E-29	0,0
SPRYD7	i4	*	2,00E-12	-0,2
SREK1	i7	*	6,00E-32	-0,6
SSBP1	i2	*	0	0,0
STRADB	i4	*	8,00E-16	0,1
STXBP4	i16	*	1,00E-10	0,1
SUPT20H	i24	*	9,00E-24	0,0
TAF2	i23	***	3,00E-99	0,1
TARBP1	i13	*	0,005	-0,2
TASP1	i13	*	2,00E-07	0,0
TBCA	i1	*	5,00E-244	0,1
TCF4	i4	*	8,00E-125	0,0
TEKT4P2	i2	*	0,007	0,0
TET1	i8	***	3,00E-18	-0,4
TIAM1	i4	***	4,00E-22	-0,1
TJP2	i1	*	2,00E-25	-0,1
TMEM214	i8	*	3,00E-50	-0,1

TNRC6A	i4	**	6,00E-90	0,0
TRAF3	i8	*	4,00E-10	-0,2
TRIM65	i5	**	6,00E-28	-0,1
TSPAN7	i1	*	2,00E-06	-0,4
UBN2	i6	*	0,003	-0,2
URGCP-MRPS24	i1	**	2,00E-19	0,0
UVRAG	i5	*	9,00E-06	-0,2
WDR27	i9	***	9,00E-64	-0,2
WDR90	i9	**	2,00E-16	-0,2
WNK1	i23	*	3,00E-86	0,0
XRN2	i16	*	3,00E-78	-1,1
ZFP82	i4	**	2,00E-38	0,4
ZMIZ2	i1	*	1,00E-20	0,1
ZNF138	i3	*	2,00E-20	0,1
ZNF208	i3	*	0,005	0,0
ZNF212	i1	*	2,00E-10	0,0
ZNF280D	i19	*	0,007	0,0
ZNF37BP	i4	****	6,00E-49	0,1
ZNF426	i4	*	2,00E-18	0,3
ZNF618	i11	**	3,00E-37	0,0
ZNF680	i3	**	7,00E-35	0,2
ZNF730	i3	*	5,00E-08	0,1
ZNF836	i3	*	1,00E-04	0,1
ZSCAN25	i2	*	2,00E-10	0,0

Таблица 23 Влияние соединения на Клетки HD-1994 при 100 нМ

Таблица 23 Ген	Положение Включения	ΔPSI	FETΔPSI	Log2FC
ABHD10	i4	*	7,00E-22	0,2
ADAM17	i1	*	2,00E-11	-0,4
AGPAT4	i1	*	1,00E-06	-0,1
AGPS	i2	**	1,00E-51	-1,6
AKT1	i1	**	7,00E-36	-0,1
ANKRD13C	i6	*	4,00E-19	-0,6
ANXA11	i16	**	1,00E-185	-1,4

APIP	i1	*	2,00E-25	0,1
APPL2	i1	*	2,00E-28	-2,2
ARHGAP1	i1	*	8,00E-63	-0,7
ARHGAP5	i5	**	5,00E-60	-0,1
ARL15	i1	****	9,00E-28	-0,3
ARL15	i4	**	3,00E-08	-0,3
ARL5B	i5	*	1,00E-04	0,0
ASAP1	i12	****	3,00E-110	-2,0
ASAP1	i19	*	5,00E-07	-2,0
ATF6	i14	**	2,00E-71	0,0
BECN1	i11	***	0	0,1
BHMT2	i2	***	4,00E-19	-0,4
BIN3	i2	**	3,00E-41	-0,1
BNC2	i3	*	5,00E-07	-0,2
BTBD10	i4	*	3,00E-16	-1,0
C10orf76	i25	*	4,00E-18	-0,2
C11orf30	i20	**	7,00E-09	-0,6
C11orf73	i2	**	2,00E-12	-0,9
C12orf4	i1	****	9,00E-137	0,0
C1orf27	i1	***	3,00E-52	0,1
C1QTNF9B-AS1	i1	*	0,002	0,1
CCNL2	i5	*	0,003	0,0
CDH18	i4	**	1,00E-07	-0,7
CENPI	i19	**	7,00E-24	-0,1
CEP57	i1	*	6,00E-13	-0,2
CMSS1	i1	*	2,00E-27	-0,1
CNOT7	i2	*	1,00E-04	0,0
COPS7B	i2	*	1,00E-16	-0,5
CRISPLD2	i1	*	3,00E-06	-0,6
CUX1	i2	*	6,00E-12	-0,3
DCAF17	i2	**	3,00E-14	-0,9
DDX42	i8	*	1,00E-32	-1,7
DENND4A	i30	**	9,00E-16	0,2
DENND5A	i8	*	1,00E-43	-1,9

DENND5A	i3	*	4,00E-22	-1,9
DET1	i1	*	7,00E-04	0,0
DLG5	i20	*	2,00E-13	-1,5
DMXL1	i25	*	3,00E-06	0,0
DNAJA4	i2	*	0,001	-0,3
DNMBP	i1	*	4,00E-05	-0,1
ENAH	i1	***	9,00E-267	0,2
EP300	i1	*	2,00E-16	0,2
ERC1	i18	*	9,00E-29	-0,4
EVC	i5	****	1,00E-54	0,2
EXOC3	i12	*	4,00E-14	-0,6
EXOC6B	i21	**	1,00E-20	0,0
FAM162A	i1	**	1,00E-50	-0,2
FAM174A	i2	**	3,00E-22	0,5
FAM208B	i1	**	2,00E-08	0,2
FAM49B	i1	*	3,00E-10	-0,2
FBN2	i5	*	2,00E-78	-0,6
GBP1	i1	*	7,00E-14	-0,2
GNG12	i2	*	2,00E-152	-0,1
GXYLT1	i7	****	5,00E-86	-1,0
HDX	i1	****	6,00E-10	0,5
HMGXB4	i6	*	3,00E-18	-0,2
HOXB3	i1	**	1,00E-05	0,1
HSD17B4	i2	*	3,00E-57	0,0
IFT57	i5	**	4,00E-97	0,0
IKBKAP	i1	*	1,00E-05	0,0
INO80	i27	*	1,00E-07	-0,9
INPP4B	i11	*	0,001	-0,2
ITCH	i2	*	3,00E-05	-0,5
IVD	i7	**	7,00E-54	-0,4
KDM6A	i27	****	1,00E-43	-0,2
KDSR	i9	*	2,00E-21	-1,6
KIAA1524	i11	***	1,00E-17	-3,2
KIAA1715	i6	**	2,00E-53	-1,7

KIDINS220	i2	**	5,00E-33	0,2
L3MBTL2	i5	*	4,00E-04	-2,9
LGALS3	i1	*	2,00E-143	-0,7
LOC400927	i3	***	0,002	-0,1
LRRC42	i2	***	1,00E-103	-0,2
LYRM1	i2	***	1,00E-56	0,3
MACROD2	i1	****	4,00E-04	-0,2
MANEA	i1	*	1,00E-21	-0,3
MARCH7	i8	*	6,00E-26	-0,3
MARCH8	i6	*	5,00E-08	0,0
MEAF6	i8	****	3,00E-11	-0,2
MEMO1	i6	****	2,00E-35	-1,2
MFN2	i1	***	3,00E-127	0,1
MMS19	i2	*	5,00E-21	-1,8
MORF4L1	i9	***	0,002	0,0
MRPL39	i10	*	2,00E-36	0,2
MRPL45	i4	*	5,00E-34	0,1
MRPS28	i2	*	6,00E-10	-0,1
MYCBP2	i55	**	1,00E-08	-0,2
MYCBP2	i80	**	1,00E-16	-0,2
MYLK	i5	*	3,00E-45	-0,4
MZT1	i1	*	3,00E-67	-0,3
NEDD4	i21	*	2,00E-11	-0,2
NFASC	i28	*	1,00E-12	0,0
NGF	i1	***	4,00E-150	0,4
NIPA1	i3	*	3,00E-04	0,0
NLN	i12	*	5,00E-15	-1,4
NREP	i3	*	1,00E-13	-0,3
NUPL1	i1	***	4,00E-146	0,3
OSBPL3	i1	*	3,00E-11	-0,1
PAPD4	i7	***	6,00E-61	-1,9
PBX3	i8	*	1,00E-09	-0,2
PDE7A	i2	***	9,00E-25	-0,5
PIGN	i22	*	8,00E-24	0,1

PITPNB	i7	*	2,00E-04	-4,0
PNISR	i1	*	2,00E-17	-0,1
POMT2	i11	****	1,00E-182	0,0
PPARG	i4	*	5,00E-09	-0,5
PPFIBP1	i2	*	8,00E-13	0,0
PRPF31	i11	*	6,00E-27	0,1
PSMA4	i4	*	2,00E-14	0,1
PXK	i1	*	2,00E-08	-0,2
RAB23	i1	*	1,00E-16	-0,7
RAF1	i7	*	2,00E-102	-0,1
RAPGEF1	i11	*	2,00E-18	0,0
RBBP8	i6	*	5,00E-16	-1,4
RERE	i13	***	3,00E-48	-0,1
RGL1	i1	*	3,00E-05	-0,2
RPF2	i1	*	1,00E-51	0,1
SAMD4A	i3	*	3,00E-18	-0,2
SCO1	i4	*	8,00E-26	-1,3
SENP6	i2	****	3,00E-77	-0,5
SF3B3	i2	***	0	-0,1
SGIP1	i1	*	7,00E-12	-0,1
SH2B3	i2	*	2,00E-07	0,1
SKP1	i1	*	2,00E-115	-0,7
SLC12A2	i10	*	1,00E-08	-0,1
SLC25A17	i3	**	7,00E-66	-0,4
SMOX	i1	*	9,00E-06	0,0
SNAP23	i3	*	2,00E-27	-0,7
SNX24	i1	**	7,00E-27	0,1
SNX7	i8	**	8,00E-203	-0,1
SOCS6	i1	*	0,001	-0,1
SOGA2	i15	*	2,00E-05	NA
SPIDR	i1	**	7,00E-19	-0,3
SSBP1	i2	*	7,00E-75	-0,3
STRADB	i4	**	2,00E-27	0,2
STXBP6	i1	***	1,00E-39	-0,5

STXBP6	i2	*	4,00E-21	-0,5
SUPT20H	i24	*	2,00E-23	-0,5
TAF2	i23	***	3,00E-58	-0,6
TAF2	i20	*	2,00E-07	-0,6
TASP1	i13	**	5,00E-12	-0,3
TBCA	i1	****	6,00E-246	-0,3
TBL1X R_1	i1	*	7,00E-09	-0,2
TCF4	i4	**	3,00E-42	0,0
TJAP1	i3	*	0,003	0,1
TJP2	i1	*	1,00E-22	0,0
TMEM214	i8	**	0	0,0
TMX3	i5	*	2,00E-39	-0,7
TNRC6A	i4	****	9,00E-54	0,0
TXNL4B	i1	*	4,00E-06	-0,1
UBE2D3	i1	**	9,00E-07	-0,1
UBE2L3	i1	****	9,00E-54	0,2
UNC13B	i7	*	4,00E-04	0,0
URGCP-MRPS24	i1	***	7,00E-45	0,1
VDAC2	i10	****	1,00E-08	0,1
WHSC2	i1	*	5,00E-14	NA
WNK1	i23	***	1,00E-152	0,0
XRN2	i16	**	3,00E-26	-3,9
ZFP82	i4	****	1,00E-26	0,8
ZNF138	i3	****	8,00E-12	-0,2
ZNF350	i4	***	5,00E-07	0,8
ZNF37BP	i4	****	1,00E-05	-0,2
ZNF618	i11	**	9,00E-12	-0,2
ZNF680	i3	***	2,00E-06	-0,4
ZNF777	i1	**	0,001	-0,1
ZNF804A	i1	*	3,00E-08	-0,1
ZSCAN25	i2	*	2,00E-04	-0,1

Детали места iExon, созданного в задействованных генах, из Таблицы 21, Таблицы 22 и Таблицы 23 показаны в Таблице 24.

Таблица 24 Координаты Гена

Ген	Координаты (hg19)	Refseqid	Описание
ABHD10	chr3:+:111709547:111709598	NM_018394	содержащий домен abгидролазы,10
ADAL	chr15:+:43629554:43629613	NM_001159280	Аденозиндеаминаза-подобный
ADAM17	chr2: -:9683889:9683825	NM_003183	домен металлопептидазы ADAM, 17
ADAM23	chr2:+:207470514:207470604	NM_003812	домен металлопептидазы ADAM, 23
ADAM23	chr2:+:207472682:207472728	NM_003812	домен металлопептидазы ADAM, 23
ADAMTS19	chr5:+:129023788:129023907	NM_133638	мотив металлопептидазы ADAM с тромбоспондином 1 типа, 19
ADAMTS19	chr5:+:128959360:128959434	NM_133638	мотив металлопептидазы ADAM с тромбоспондином 1 типа, 19
AGPAT4	chr6: -:161687802:161687740	NM_020133	1-ацилглицерол-3-фосфат O-ацилтрансфераза 4 (ацилтрансфераза лизофосфатидной кислоты, дельта)
AGPS	chr2:+:178297714:178297852	NM_003659	алкилглицерофосфатсинтаза
AKAP8L	chr19: -:15524082:15523995	NR_111971	Сходный с якорным белком 8 A киназы (PRKA)
AKT1	chr14: -:105261053:105260902	NM_001014432	гомолог вирусного онкогена тимомы мышей v-akt, 1
ANKRD13C	chr1: -:70767766:70767706	NM_030816	домен анкиринового повтора, 13C
ANXA11	chr10: -:81916254:81916134	NM_001278407	аннексин A11
ANXA11	chr10: -:81916235:81916134	NM_145869	аннексин A11
APIP	chr11: -:34933660:34933520	NM_015957	взаимодействующий белок APAF1

APPL2	chr12: -:105625259: 105625147	NM_018171	содержащий адаптерный белок, фосфотирозиновое взаимодействие, PH домен и лейциновую застежку, 2
ARHGAP1	chr11: -:46718619: 46718571	NM_004308	белок активации Rho ГТФазы, 1
ARHGAP5	chr14:+:32619665: 32619772	NM_001173	белок активации Rho ГТФазы, 5
ARL15	chr5: -:53603776: 53603718	NM_019087	сходный с фактором АДФ-рибозилирования, 15
ARL15	chr5: -:53212951: 53212826	NM_019087	сходный с фактором АДФ-рибозилирования, 15
ARL5B	chr10:+:18963389: 18963454	NM_178815	сходный с фактором АДФ-рибозилирования, 5B
ARSJ	chr4: -:114894867: 114894796	NM_024590	элемент J семейства арилсульфатазы
ASAP1	chr8: -:131173039: 131173031	NM_001247996	ArfGAP с доменом SH3, анкириновым повтором и PH доменом 1
ASAP1	chr8: -:131135828: 131135650	NM_001247996	ArfGAP с доменом SH3, анкириновым повтором и PH доменом, 1
ATF6	chr1:+:161840762: 161840851	NM_007348	фактор активации транскрипции, 6
BECN1	chr17: -:40963348: 40963310	NM_003766	беклин, связанный с аутофагией, 1
BHMT2	chr5:+:78374568: 78374655	NM_017614	бетаин--гомоцистеин S-метилтрансфераза, 2
BIN3	chr8: -:22501255: 22501165	NM_018688	Образующий мостик интегратор, 3
BNC2	chr9: -:16672136: 16672064	NM_017637	базонуклин 2
BTBD10	chr11: -:13440890: 13440824	NM_032320	содержащий BTB (POZ) домен, 10

C10orf76	chr10: -:103608231: 103608157	NM_024541	открытая рамка считывания хромосомы 10, 76
C11orf30	chr11:+:76259972: 76260061	NM_020193	открытая рамка считывания хромосомы 11, 30
C11orf73	chr11:+:86037555: 86037718	NR_024596	открытая рамка считывания хромосомы 11, 73
C12orf4	chr12: -:4646680: 4646546	NM_020374	открытая рамка считывания хромосомы 12, 4
C1orf27	chr1:+:186347618: 186347702	NM_017847	открытая рамка считывания хромосомы 1, 27
C1QTNF9B-AS1	chr13:+:24463289: 24463692	NM_001014442	C1QTNF9B антисмысловая РНК 1 (не кодирующая белок)
C2orf47	chr2:+:200826550: 200826651	NM_024520	открытая рамка считывания хромосомы 2, 47
CACNB1	chr17: -:37342662: 37342603	NM_000723	кальциевый канал, потенциал зависимый, субъединица бета 1
CACNB4	chr2: -:152728639: 152728497	NM_000726	кальциевый канал, потенциал зависимый, субъединица бета 4
CADM2	chr3:+:85895854: 85895996	NM_001256504	молекула клеточной адгезии, 2
CCNL2	chr1: -:1328183: 1326677	NM_030937	циклин L2
CDH18	chr5: -:19938439: 19938387	NM_001291956	кадерин 2 типа, 18
CENPI	chrX:+:100411511: 100411544	NM_006733	центромерный белок I
CEP162	chr6: -:84932759: 84932696	NM_014895	центросомальный белок 162 кДа
CEP170	chr1: -:243340118: 243340004	NM_014812	центросомальный белок 170 кДа
CEP192	chr18:+:13038514: 13038578	NM_032142	центросомальный белок 192 кДа
CEP57	chr11:+:95527385: 95527523	NM_001243776	центросомальный белок 57 кДа

CHEK1	chr11:+:125526101:125526230	NM_001114121	киназа контрольной точки, 1
CHRM2	chr7:+:136686610:136686804	NM_001006626	холинергический рецептор, мускарцин 2
CMAHP	chr6: -:25107418:25107336	NR_002174	гидроксилаза цитидин монофосфо-N-ацетилнейраминовой кислоты, псевдоген
CMSS1	chr3:+:99770076:99770147	NM_032359	NA
CNOT7	chr8: -:17101054:17100951	NM_013354	комплекс транскрипции CCR4-NOT, субъединица 7
CNRIP1	chr2: -:68542975:68542840	NM_001111101	белок, взаимодействующий с каннабиноидным рецептором, 1
CNTN1	chr12:+:41263098:41263196	NM_001843	контактин 1
COPS7B	chr2:+:232655632:232655883	NM_022730	COP9 конститутивный фотоморфогенный гомолог субъединица 7B (Arabidopsis)
CRISPLD2	chr16:+:84869783:84870041	NM_031476	содержащий домен богатого цистеином секреторного белка LCCL, 2
CRYBG3	chr3:+:97635177:97635237	NM_153605	содержащий домен бета-гамма кристаллина, 3
CUX1	chr7:+:101592135:101592250	NM_001202543	Cut-подобныйс гомеобокс, 1
DAAM1	chr14:+:59801175:59801315	NM_001270520	DVL ассоциированный активатор морфогенеза, 1
DCAF17	chr2:+:172298369:172298546	NM_025000	DDB1 и CUL4 ассоциированный фактор, 17
DCAF17	chr2:+:172309926:172309987	NM_025000	DDB1 и CUL4 ассоциированный фактор, 17
DCUN1D4	chr4:+:52775086:52775141	NM_001287757	содержащий домен DCN1, дефектный по неддиляции куллина 1, 4

DDX42	chr17:+:61883354:61883511	NM_007372	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)-бокс хеликаза 42 («DEAD» раскрытая как SEQ ID NO: 3807)
DENND1A	chr9: -:126385380:126385322	NM_020946	домен, содержащий DENN/MADD, 1A
DENND4A	chr15: -:65957563:65957537	NM_001144823	содержащий домен DENN/MADD, 4A
DENND5A	chr11: -:9198449:9198319	NM_001243254	содержащий домен DENN/MADD, 5A
DENND5A	chr11: -:9227781:9227736	NM_015213	содержащий домен DENN/MADD, 5A
DET1	chr15: -:89087925:89087842	NM_017996	деэтиолированный гомолог 1 (Arabidopsis)
DET1	chr15: -:89088400:89088342	NM_017996	деэтиолированный гомолог 1 (Arabidopsis)
DGKI	chr7: -:137249412:137249362	NM_004717	диацилглицеролкиназа, йота
DHFR	chr5: -:79929807:79929696	NM_000791	дигидрофолатредуктаза
DHFR	chr5: -:79928121:79928051	NM_000791	дигидрофолатредуктаза
DIAPH3	chr13: -:60548266:60548219	NM_001042517	diaphanous-связанный формин 3
DIAPH3	chr13: -:60266972:60266851	NM_001042517	diaphanous-связанный формин 3
DLG5	chr10: -:79572531:79572471	NM_004747	Discs, большой гомолог 5 (Drosophila)
DMXL1	chr5:+:118508106:118508210	NM_005509	Dmx-подобный 1
DNAJA4	chr15:+:78557823:78558635	NM_018602	DNAJ (Hsp40) гомолог, подсемейство A, элемент 4
DNMBP	chr10: -:101762780:101762699	NM_015221	Связывающий динамин белок
DYRK1A	chr21:+:38794884:	NM_101395	киназа с регулирумым тирозином-

	38794954		(Y) фосфорилированием с двойной специфичностью, 1A
DZIP1L	chr3: -:137783162: 137783023	NM_173543	Сходный с взаимодействующим с DAZ белком цинковый палец 1
ELMO2	chr20: -:45023043: 45022947	NM_133171	поглощение и подвижность клеток, 2
ENAH	chr1: -:225788060: 225787910	NM_001008493	разрешенный гомолог (Drosophila)
ENAH	chr1: -:225788064: 225787910	NM_001008493	разрешенный гомолог (Drosophila)
ENOX1	chr13: -:43984398: 43984311	NM_017993	ecto-NOX дисульфид-тиоловый обменник, 1
EP300	chr22:+:41496302: 41496407	NM_001429	связывающий E1A белок p300
ERC1	chr12:+:1536281: 1536343	NR_027948	ELKS/RAB6-взаимодействующий/ член 1 семейства CAST
ERC2	chr3: -:56159162: 56159019	NM_015576	ELKS/RAB6-взаимодействующий/ член 2 семейства CAST
EVC	chr4:+:5743061: 5743168	NM_153717	белок Ellis van Creveld
EXOC3	chr5:+:466496: 466667	NM_007277	компонент 3 комплекса exocyst
EXOC6B	chr2: -:72410034: 72410023	NM_015189	компонент 6B комплекса exocyst
FAM162A	chr3:+:122120223: 122120382	NM_014367	семейство со сходством последовательностей 162, элемент A
FAM174A	chr5:+:99917051: 99917108	NM_198507	семейство со сходством последовательностей 174, элемент A
FAM195B	chr17: -:79781381: 79781288	NM_001288798	семейство со сходством последовательностей 195, элемент B
FAM208B	chr10:+:5751493:	NM_017782	семейство со сходством

	5751626		последовательностей 208, элемент B
FAM49B	chr8: -:130937848: 130937794	NM_016623	семейство со сходством последовательностей 49, элемент B
FAM69B	chr9:+:139611405: 139611665	NM_152421	семейство со сходством последовательностей 69, элемент B
FBN2	chr5: -:127850450: 127850370	NM_001999	фибриллин 2
FBXL16	chr16: -:746433: 746287	NM_153350	F-box и белок с богатым лейцином повтором, 16
FGD4	chr12:+:32664764: 32664843	NM_139241	содержащий домен FYVE, RhoGEF и PH, 4
FHOD3	chr18:+:34322340: 34322431	NM_001281740	содержащий домен 2 гомолог формина, 3
GALC	chr14: -:88447791: 88447758	NM_001201402	галактозилкерамидаза
GBP1	chr1: -:89530504: 89530384	NM_002053	связывающий гуанилат белок 1, интерферон-индуцируемый
GLCE	chr15:+:69517534: 69517591	NM_015554	Эпимераза глюкуроновой кислоты
GNG12	chr1: -:68179430: 68179375	NM_018841	связывающий нуклеотид гуанин белок (G белок), гамма 12
GOLGB1	chr3: -:121401810: 121401764	NM_001256486	golgin B1
GTSF1	chr12: -:54862737: 54862609	NM_144594	Гаметоцит-специфический фактор 1
GXYLT1	chr12: -:42489016: 42488953	NM_173601	глюкозид ксилозилтрансфераза 1
HDAC5	chr17: -:42163619: 42163517	NM_001015053	гистондеацетилаза 5
HDX	chrX: -:83756519: 83756437	NM_001177479	Сильно дивергентный гомеобокс

HMGXB4	chr22:+:35663361:35663507	NR_027780	содержащий домен HMG box, 4
HOXB3	chr17: -:46648520:46648451	NM_002146	гомеобокс B3
HSD17B4	chr5:+:118792986:118793063	NM_001199291	гидроксистероид (17-бета) дегидрогеназа 4
HTT	chr4:+:3215349:3215463	NM_002111	гентингтин
IFT57	chr3: -:107911373:107911323	NM_018010	интрафлагеллярный транспорт 57
IKBKAP	chr9: -:111695687:111695551	NM_003640	ингибитор энхансера гена легкого каппа полипептида в B-клетках, ассоциированный с киназным комплексом белок
INO80	chr15: -:41305472:41305408	NM_017553	субъединица комплекса INO80
INPP4B	chr4: -:143190586:143190485	NM_003866	инозитол полифосфат-4-фосфатаза, II типа, 105 кДа
INVS	chr9:+:102970748:102970845	NM_183245	инверсин
ITCH	chr20:+:32980543:32980720	NM_001257137	гомолог убиквитин-протеин-лигазы E3 itchy (мышь)
IVD	chr15:+:40706571:40706723	NM_002225	изовалерил-CoA дегидрогеназа
KDM6A	chrX:+:44965787:44965894	NM_001291415	лизин (K)-специфическая деметилаза 6A
KDSR	chr18: -:61002332:61002156	NM_002035	3-кетодигидросфингозинредуктаза
KIAA1524	chr3: -:108284925:108284745	NM_020890	KIAA1524
KIAA1715	chr2: -:176835145:176834927	NM_030650	KIAA1715
KIDINS220	chr2: -:8961232:8961097	NM_020738	взаимодействующий с киназой D субстрат, 220 кДа

KIF21A	chr12: -:39835889: 39835764	NM_001173464	элемент 21A семейства кинезинов
L3MBTL2	chr22:+:41613520: 41613848	NM_031488	l(3)mbt-подобный 2 (Drosophila)
LGALS3	chr14:+:55596173: 55596365	NM_001177388	лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 3
LINCR-0002	chr3:+:191191340: 191191477	NR_120606	неспецифический LincR-0002
LINGO2	chr9: -:28080976: 28080822	NM_001258282	содержащий домен с богатым лейцином повтором и Ig, 2
LOC400927	chr22: -:38766050: 38765991	NR_002821	гомологичный TPTE и PTEN псевдоген фосфатазы липида инозитола
LPHN1	chr19: -:14284211: 14284108	NM_001008701	рецептор, связанный с адгезивным G-белком, L1
LRRC1	chr6:+:53784070: 53784138	NM_018214	содержащий богатый лейцином повтор, 1
LRRC42	chr1:+:54413535: 54413654	NM_001256409	содержащий богатый лейцином повтор, 42
LYRM1	chr16:+:20922505: 20922586	NM_001128301	содержащий мотив LYR, 1
MACROD2	chr20:+:13976991: 13977165	NM_080676	содержащий домен MACRO, 2
MANEA	chr6:+:96029731: 96029787	NM_024641	маннозидаза, эндо-альфа
MAPK10	chr4: -:87168720: 87168646	NM_002753	Митоген-активированная протеинкиназа 10
MARCH7	chr2:+:160619771: 160619867	NM_022826	связанный с мембраной кольцевой палец (C3HC4) 7
MARCH8	chr10: -:45955325: 45955188	NM_001282866	связанный с мембраной кольцевой палец (C3HC4) 8, убиквитин-протеин-лигаза E3
MDN1	chr6: -:90366293: 90366095	NM_014611	мидазин AAA АТФаза 1

MEAF6	chr1: -:37959764: 37959741	NR_073092	MYST/Esa1-ассоциированный фактор 6
MEMO1	chr2: -:32112156: 32112104	NM_015955	Модификатор метилирования для HLA I класса
MFN2	chr1:+:12041867: 12041910	NM_014874	митофузин 2
MLLT10	chr10:+:22017561: 22017604	NM_004641	миелоидный/лимфоидный или недифференцированный лейкоз; транслоцированный, 10
MMS19	chr10: -:99241240: 99241106	NM_022362	гомолог эксцизионной репарации нуклеотидов MMS19 (S. cerevisiae)
MORF4L1	chr15:+:79184787: 79184819	NM_206839	Аналог фактора 4 смертности 1
MRPL39	chr21: -:26960065: 26960013	NM_080794	митохондриальный рибосомный белок L39
MRPL45	chr17:+:36468550: 36468624	NM_032351	митохондриальный рибосомный белок L45
MRPS28	chr8: -:80915355: 80915234	NM_014018	митохондриальный рибосомный белок S28
MTM R_3	chr22:+:30384868: 30384916	NM_021090	связанный с миотубуларином белок 3
MYB	chr6:+:135520664: 135520719	NM_001161656	гомолог вирусного онкогена имелобластоза птиц v-myb
MYCBP2	chr13: -:77692630: 77692475	NM_015057	связывающий MYC белок 2, Убиквитин-протеин-лигаза E3
MYCBP2	chr13: -:77628142: 77628054	NM_015057	связывающий MYC белок 2, Убиквитин-протеин-лигаза E3
MYLK	chr3: -:123459382: 123459323	NM_053025	киназа легких цепей миозина
MZT1	chr13: -:73299916: 73299780	NM_001071775	организующий митотическое веретено белок 1
NEDD4	chr15: -:56132413: 56132348	NM_006154	экспрессируемые предшественники нервных клеток, с понижающей регуляцией в

			процессе развития 4
NFASC	chr1:+:204980621:204980739	NM_001005388	нейрофасцин
NGF	chr1: -:115843104:115843018	NM_002506	фактор роста нервов (бета полипептид)
NIPA1	chr15: -:23053780:23053689	NM_001142275	синдром Прадера-Вилли с отсутствием импринтинга/Эйнджелмена 1
NLGN1	chr3:+:173946047:173946101	NM_014932	нейролигин 1
NLN	chr5:+:65118355:65118497	NM_020726	нейролизин (семейство металлопептидаз M3)
NREP	chr5: -:111086122:111086049	NM_001142476	NA
NSUN4	chr1:+:46823248:46823331	NR_045789	семейство доменов NOP2/Sun, элемент 4
NUPL1	chr13:+:25877240:25877293	NM_014089	нуклеопорин 58 кДа
OSBPL3	chr7: -:24938340:24938132	NM_015550	Похожий на связывающий оксистерол белок 3
PAPD4	chr5:+:78937278:78937340	NM_001114393	содержащий связанный с PAP домен, 4
PBX3	chr9:+:128726317:128726477	NM_006195	гомеобокс пре-B-клеточного лейкоза 3
PCDH10	chr4:+:134074437:134074588	NM_032961	протокадерин 10
PDE3A	chr12:+:20755159:20755255	NM_000921	фосфодиэстераза 3A, cGMP-ингибированный
PDE7A	chr8: -:66693182:66693079	NM_001242318	фосфодиэстераза 7A
PDXDC1	chr16:+:15103356:15103418	NM_001285447	содержащий домен пиридоксал-зависимая декарбоксилаза, 1
PDXDC2P	chr16: -:70065151:70065089	NR_003610	содержащий домен пиридоксал-зависимая декарбоксилаза 2,

			псевдоген
PELI1	chr2: -:64339806: 64339697	NM_020651	pellino Убиквитин-протеин-лигаза E3, 1
PIGN	chr18: -:59764997: 59764914	NM_176787	биосинтез якоря фосфатидилинозитолгликана, класс N
PITPNB	chr22: -:28290410: 28290364	NM_012399	белок переноса фосфатидилинозитола, бета
PITPNB	chr22: -:28288318: 28288117	NM_012399	белок переноса фосфатидилинозитола, бета
PMS1	chr2:+:190683464: 190683555	NM_000534	гомолог 1 PMS1, компонент системы репарации ошибок
PNISR	chr6: -:99868460: 99868399	NM_032870	взаимодействующий с PNN белок богатый серином/аргинином
POMT2	chr14: -:77753614: 77753576	NM_013382	белок-О-маннозилтрансфераза 2
PPARG	chr3:+:12427535: 12427591	NM_138712	гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
PPFIBP1	chr12:+:27769294: 27769423	NM_003622	взаимодействующий с PTPRF белок, связывающий белок 1 (липрин бета 1)
PRPF31	chr19:+:54632112: 54632180	NM_015629	гомолог 31 фактора процессинга PRP31 пре-мРНК (S. cerevisiae)
PSMA4	chr15:+:78834918: 78834987	NM_001102667	альфа субъединица протеосомы 4
PXK	chr3:+:58321084: 58321179	NM_017771	PX домен, содержащий серин/треонинкиназу
RAB23	chr6: -:57086244: 57086117	NM_001278666	RAB23, элемент семейства онкогенов RAS
RAB23	chr6: -:57086244: 57086141	NM_016277	RAB23, элемент семейства онкогенов RAS
RAF1	chr3: -:12645036: 12644977	NM_002880	Raf-1 протоонкоген, серин треонинкиназа
RAPGEF1	chr9: -:134479440:	NM_005312	фактор обмена гуаниновых

	134479348		нуклеотидов Rap (GEF) 1
RASIP1	chr19: -:49241364: 49241141	NM_017805	взаимодействующий с Ras белок 1
RBBP8	chr18:+:20557753: 20557850	NM_002894	Связывающий ретинобластому белок 8
RCOR3	chr1:+:211478332: 211478493	NM_001136223	корепрессор REST 3
RERE	chr1: -:8456591: 8456504	NM_012102	повторы дипептидов аргинин-глютаминовая кислота (RE)
RGL1	chr1:+:183708924: 183709042	NM_015149	аналог стимулятора диссоциации гуаниновых нуклеотидов ral 1
RNF130	chr5: -:179390561: 179390471	NM_018434	Белок кольцевой палец 130
RNF144A	chr2:+:7114066: 7114154	NM_014746	Белок кольцевой палец 144A
RNF213	chr17:+:78316103: 78316182	NM_001256071	Белок кольцевой палец 213
RPF2	chr6:+:111305510: 111305566	NM_032194	гомолог фактор выработки рибосомы 2
RPS10	chr6: -:34385674: 34385575	NM_001204091	рибосомный белок S10
SAMD4A	chr14:+:55204147: 55204227	NM_015589	содержащий домен альфа-мотива стерильности, 4A
SCO1	chr17: -:10594966: 10594907	NM_004589	белок сборки цитохром-с-оксидазы SCO1
SENP6	chr6:+:76331643: 76331687	NM_015571	SUMO1/сентрин специфическая пептидаза 6
SF3B3	chr16:+:70561279: 70561332	NM_012426	фактор 3b сплайсинга, субъединица 3, 130 кДа
SGIP1	chr1:+:67051355: 67051531	NM_032291	взаимодействующий с SH3-доменом GRB2-подобный (эндофилин) белок 1
SGMS1	chr10: -:52328405: 52328298	NM_147156	сфингомиелинсинтаза 1

SGPL1	chr10:+:72604233:72604395	NM_003901	сфингозин-1-фосфатлиаза 1
SH2B3	chr12:+:111859705:111859739	NM_005475	адаптерный белок SH2B, 3
SKP1	chr5: -:133511076:133510975	NM_170679	Связанный с киназой S-фазы белок 1
SLC12A2	chr5:+:127478818:127478874	NM_001046	семейство транспортеров растворенных веществ 12 (транспортеры натрия/калия/хлорида), элемент 2
SLC25A16	chr10: -:70250796:70250680	NM_152707	семейство транспортеров растворенных веществ 25 (митохондриальный носитель), элемент 16
SLC25A17	chr22: -:41193340:41193288	NR_104235	семейство транспортеров растворенных веществ 25 (митохондриальный носитель; пероксисомальный мембранный белок, 34 кДа), элемент 17
SMOX	chr20:+:4133445:4133558	NM_175842	сперминоксидаза
SNAP23	chr15:+:42805372:42805407	NM_003825	синаптосомально-ассоциированный белок, 23 кДа
SNX24	chr5:+:122233837:122233931	NM_014035	sorting nexin 24
SNX7	chr1:+:99204216:99204359	NM_015976	sorting nexin 7
SOCS6	chr18:+:67981331:67981476	NM_004232	Супрессор передачи сигналов цитокинов 6
SOGA2	chr18:+:8828355:8828467	NM_015210	NA
SORCS1	chr10: -:108337396:108337339	NM_001206572	Рецептор, содержащий связанный с сортилином домен VPS10, 1
SPIDR	chr8:+:48185929:	NM_00108039	каркасный белок, участвующий в

	48186042	4	репарации ДНК
SPRYD7	chr13: -:50492357: 50492229	NM_020456	содержащий домен SPRY 7
SREK1	chr5:+:65460436: 65460505	NM_001270492	Регулирующий сплайсинг белок, богатый глютамином/лизином 1
SSBP1	chr7:+:141441110: 141441259	NR_046269	одноцепочечный связывающий ДНК белок 1, митохондриальный
STRADB	chr2:+:202335632: 202335834	NM_018571	связанный с STE20 бета адаптер киназы
STXBP4	chr17:+:53193279: 53193304	NM_178509	связывающий синтаксин белок 4
STXBP6	chr14: -:25457178: 25457092	NM_014178	связывающий синтаксин белок 6 (амизин)
STXBP6	chr14: -:25411028: 25410930	NM_014178	связывающий синтаксин белок 6 (амизин)
SUPT20H	chr13: -:37585794: 37585696	NM_001014286	супрессор гомолога Ty 20 (S. cerevisiae)
TAF2	chr8: -:120757276: 120757121	NM_003184	TAF2 РНК полимераза II, TATA-связывающий белок (TBP)-ассоциированный фактор, 150 кДа
TAF2	chr8: -:120771346: 120771264	NM_003184	TAF2 РНК полимераза II, TATA-связывающий белок (TBP)-ассоциированный фактор, 150 кДа
TARBP1	chr1: -:234571617: 234571386	NM_005646	TAR (HIV-1) связывающий РНК белок 1
TASP1	chr20: -:13395909: 13395770	NM_017714	таспаза, треонинаспартаза, 1
TBCA	chr5: -:77070041: 77070009	NM_004607	Укладывающий тубулин кофактор A
TBL1X R_1	chr3: -:176865407: 176865310	NM_024665	трансдуцин (бета)-подобный 1 X-связанный рецептор 1
TCF4	chr18: -:53202868: 53202790	NM_001243226	фактор транскрипции 4
TEKT4P2	chr21: -:9963254:	NR_038328	тектин 4 псевдоген 2

	9963195		
TET1	chr10:+:70440629:70440724	NM_030625	tet метилцитозин диоксигеназа 1
TIAM1	chr21: -:32641011:32640727	NM_003253	Инвазия и метастазирование Т-клеточной лимфомы 1
TJAP1	chr6:+:43453391:43453466	NM_001146018	Белок, ассоциированный с плотным соединением 1 (периферический)
TJP2	chr9:+:71792959:71793045	NM_004817	белок с плотным соединением 2
TMEM214	chr2:+:27260130:27260168	NM_017727	трансмембранный белок 214
TMX3	chr18: -:66368055:66367951	NM_019022	связанный с тиоредоксином трансмембранный белок 3
TNRC6A	chr16:+:24769760:24769920	NM_014494	содержащий тринуклеотидный повтор, 6A
TRAF3	chr14:+:103356688:103356763	NM_145725	Ассоциированный с TNF рецептором фактор 3
TRIM65	chr17: -:73887957:73887894	NM_173547	содержащий трехкомпонентный мотив, 65
TSPAN7	chrX:+:38425575:38425608	NM_004615	тетраспанин 7
TXNL4B	chr16: -:72127025:72126872	NM_001142318	тиоредоксин-подобный 4B
UBE2D3	chr4: -:103774240:103774195	NM_181890	конъюгированный с убиквитином фермент E2D 3
UBE2L3	chr22:+:21933070:21933127	NR_028436	конъюгированный с убиквитином фермент E2L 3
UBN2	chr7:+:138949929:138950208	NM_173569	убинуклеин 2
UNC13B	chr9:+:35291066:35291101	NM_006377	unc-13 гомолог B (C. elegans)
URGCP-MRPS24	chr7: -:43945050:43944971	NM_001204871	Сквозное прочитывание URGCP-MRPS24

UVRAG	chr11:+:75603173:75603437	NM_003369	Связанный с устойчивостью к УФ-излучению
VDAC2	chr10:+:76990177:76990208	NM_001184783	потенциал зависимый анионный канал 2
WDR27	chr6: -:170061846:170061799	NM_182552	домен повтора WD 27
WDR90	chr16:+:702156:702218	NM_145294	домен повтора WD 90
WHSC2	chr4: -:1993796:1993723	NM_005663	синдром Вольфа-Хиршхорна кандидат 2
WNK1	chr12:+:1004327:1004362	NM_001184985	протеинкиназа с дефицитом лизина WNK 1
XRN2	chr20:+:21326472:21326525	NM_012255	5'-3' экзорибонуклеаза 2
ZFP82	chr19: -:36891305:36891187	NM_133466	белок цинковый палец ZFP82
ZMIZ2	chr7:+:44790571:44790690	NM_031449	содержащий цинковый палец, тип MIZ, 2
ZNF138	chr7:+:64277652:64277713	NM_001160183	белок цинковый палец 138
ZNF208	chr19: -:22168468:22168407	NM_007153	белок цинковый палец 208
ZNF212	chr7:+:148945885:148945948	NM_012256	белок цинковый палец 212
ZNF280D	chr15: -:56935772:56935673	NM_001288588	белок цинковый палец 280D
ZNF350	chr19: -:52470649:52470511	NM_021632	белок цинковый палец 350
ZNF37BP	chr10: -:43046910:43046848	NR_026777	белок цинковый палец 37B, псевдоген
ZNF426	chr19: -:9645012:9644915	NM_024106	белок цинковый палец 426
ZNF618	chr9:+:116797471:116797515	NM_133374	белок цинковый палец 618

ZNF680	chr7: -:64002295: 64002108	NM_178558	белок цинковый палец 680
ZNF730	chr19:+:23321296: 23321357	NM_001277403	белок цинковый палец 730
ZNF777	chr7: -:149154134: 149153846	NM_015694	белок цинковый палец 777
ZNF804A	chr2:+:185677213: 185677264	NM_194250	белок цинковый палец 804A
ZNF836	chr19: -:52668638: 52668509	NM_001102657	белок цинковый палец 836
ZSCAN25	chr7:+:99216410: 99216516	NM_145115	содержащий домен цинковый палец и SCAN, 25

В таблице 25 показаны последовательности для iExon, продуцируемых в определенных затронутых генах в указанных координатах из таблицы 24. В некоторых случаях обнаружение и анализ количества и типа последовательностей iExon являются полезными биомаркерами, полученными в результате контакта клетки с соединение, которое описано в данном документе, или введения нуждающемуся в этом субъекту соединения, которое описано в данном документе.

Таблица 25 Последовательности генов

Ген	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
ABHD10	GACTCTGGAAGGAAAAACTATATTTCTTTACATTCAGCCTAAAATTGCATGA	3808
ADAL	GAGACTTACTGTATGGGTGGACATTATAGAGAAGGAAGAAGTTCAAGAAGAGCTTAGAGA	3809
ADAM17	CCTCTGGTAACCACCATTCTGCTGTCTACCTCCACGAGATCCACTTTTTTAGCTTCCACACATGA	3810
ADAM23	TGAATATGGCCACAAGCAGGCTAATAGGGGCCGTGGCCGGCACCATTCTGGCCCTGGGGGTGATTTTTGGAGGCACAGGGTGGGGAATAGA	3811
ADAM23	CCTGTTTTCTGAAGCGGACGAAGTGCAAATCATATCCAAAGCATAGA	3812
ADAMTS19	TTCATAAATAAAGTGGATGGACAGAATTTCAAGGATCGCATCATTTCTGACTTCATATCATCGATTTTATAGC	3813

	CAGAAAGAGCTTTCTAATCTTTCAGCATATTCATGAA TTAAATGAGA	
ADAMTS19	TTTCACCCACCAGTATGTAAGCTGCATGAGGGCAGA GTGAGTTTCTCCAGCATCTAGCCTAGGGACTGGCAC AGA	3814
AGPAT4	GATACTGCAGCCATCAGCAGACAATCAATGCAATCA TCTCAGACTGTGTCCTGCGTCCCAGGA	3815
AGPS	GGCATTAATCTATTCATAAAGATATACGTCCATGACC CAACCACCTCCCACTAGGGGATCAAATTTCAACATG AGGTCTGGAGGGTTTGGTGTCCAAACTACAGGACTC CTTTAAGAGAGTGAAAGGATAAATCACAGA	3816
AKAP8L	GTGAAAACAGCTCCAGCGTGAGTTTTGGCACCACAC TGGTAGAAAACACTTGGTGTTCAGACCCTTTTGGACC TGGGGGAATTGCAGA	3817
AKT1	GTGGCCACTTCTTGACTGCTTTGAGTCCCTCATCCGA GCGAAGGGCGGACGGAGTCCGTTGGTGGGGGTCCGG TTGCCTCTCCCGGGAGCTGTGTAGACTTCTCATACAC CAGGGTTCTGGAGGCAGATGGAGGAGCCCTTTCGAA AACAGA	3818
ANKRD13C	GGAAACCAAGAATACCAACTCACTTTGCCTTGTCTGT GATGAGAACTGAAAAACCTACAGA	3819
ANXA11	AGTATCTCCTGCATGCCAGCAAGCTATGGACATCTG GAAGAAGCCACATGCCTTGCCCTCAAGTTGCTTAGG GTGGAAGGAAATGATTAGAAATGAGCCAAGCCGAG CCTGCACTCTTAGA	3820
ANXA11	CAAGCTATGGACATCTGGAAGAAGCCACATGCCTTG CCCTCAAGTTGCTTAGGGTGGAAGGAAATGATTAGA AATGAGCCAAGCCGAGCCTGCACTCTTAGA	3821
APIP	CTCTGAAATTAAATCCCTACTGACTGGCCCTTGAACT GATTTTTTCTAACATCAGCAAAAGTCAAGGAGTGTTT CCCTAAAAAAGAAAGCATTTACTCAGAAACCGTATA TTGAAGTCCAGGCTGAAAAATGCAAACATGA	3822

APPL2	TAAAATGAAGTTAATGGAACCATGGAATCTACCTTG GAGAGTTGCTAGAAGAATTAAATGAAGTCACATATG TTTAGTGCCCAGCACAGCGTCCAGCACATAGGTGGT ACAGA	3823
ARHGAP1	GGCCGTCAACCTTTCCACCTTGAAACTGGTGTCAGG AGCACCCTGCAGA	3824
ARHGAP5	TTCTAGAGGCTGGTAAGTTCAGGGTCAAGGAGGCCT CATCAGGTGAGGGCCTTTTTGCAAAGTCATTCCATGA CCGAAGGTGGAAGGGCAAGAGAGCACACTCAGAGA	3825
ARL15	GGAAAAAAAATGCTCCTTTCATTCCAAGTTTGACTCC AGATTTTGCTGAATGGATTAGA	3826
ARL15	GGGCCTTCCAGAGAACAAATGGCTGGTCCTTTTCCA AGGGGACAGATTTTCCTACCTGATGCTTTTGTTCTCC AGCAAGAAAAGAAAATGAAAACTGTTGTCTTCCCCT AGAATATTGAGTCCAGA	3827
ARL5B	GAAGCTTGAAAGAAATTTCACATTTTCTGCAAGGAC TTAAACCTGAGCTCTCAGCTTTCTGCAAGA	3828
ARSJ	GTAATTAGCTGAGAAGGAAGATCTGAAGGTTTAACG AGAGAGGGCGAGAGATACAAAATATCTGCTAGGAG A	3829
ASAP1	TCTAGGAGA	3830
ASAP1	AGCAAACCCCATTGTCAGGGGAAAGCAGAACAAAG AAAAGTATTTAGAAATGTATTTCCGGGATGCACAGA TTCTTTTCACCCTCACCTTCCCCTAGGTTGTTGCAGCT GCGCACCTGCTCTGTGAAGCACAGATTGTCATGGGG GCAGTTCTCTCAAAAACATGGCATATTGTGATGA	3831
ATF6	GTTGTATGCTTTCTCTGTGCAGGGATAAAGTCTATTC ATTCTGTTTTGTCTTTTACAAGATCTATTGCAATGCA TTGCAGGCTCGGCAGA	3832
BECN1	GATCCCATTGATGGATGGAAACTCTAGTTTTTACTTA GA	3833
BHMT2	GATGTTTTCATCTGGCCCAAGAAGAACTTGTTCTTAA	3834

	TGTTAAAAGACCTTTTTGCTAAACTGGGAAGAAAGT GCTGGAATAACAAGA	
BIN3	AGCTCTCAAAAGTACAGGAAAGAGATTGCTTCAGTG TGGTGAGAAGTTTGGCACACATCTGACCAATGGCTC CATCTCTAGCAAATCCAGA	3835
BNC2	GAGTGCCCCAGATCTCCCTGTTTCACCTGTGATTATC TGTGATGCCATAGCAACACCCCTTGCTGTTAGCAGA	3836
BTBD10	ATGAAAGAACTGAGCTTTGGAGGCTAAATTACTTGT CCCAAGTTAATACAGCTTAGAAAGTGATAGA	3837
C10orf76	GCAATCTACACAGCTATTTCCTGTGGGGAAATCTCCT TGAAGAGTCTGCCAGATTCCTCTTGGAACCCTCTCAG A	3838
C11orf30	GCCTTGTTCAAAGCTCTGGGCATCTAGCAATGAGTA AGATAGTCAAGATCTGTGCTCTGTCCACGTTCTCTTG GAGCTTACATTTTAAGA	3839
C11orf73	GTAATTATTGAACATCTACTTGCTGCCTACTTTCAAC ATCTGCATGTGTGTGTGAATATTAAATATCACACCAA GACATTGTTCAGAGGAGACAGAATAGTGAGCTGAGA TAAATGAGAATCTCTCTATGGAAGATTAGACTGGAG CATGAACTTGAAATATGA	3840
C12orf4	TGAGCACCATAAAATAAAAACGCCATACAATCCAAC AATTATTTATTAGTTCTTGCCATTCGCAACATCCTGC CTAATACATGGAATACAAGACAGTATTCCTTCCACTT CAAGAAGACTGTTTTCTAGCCAAGA	3841
C1orf27	CTATAGAAATGCAAATCAAAGGAGCATAAGCCAATA GAGGGAATGAATATACTGACTTCCATCCACAGACCA GAGGGAAAACAGA	3842
C1QTNF9B-AS1	GTCCAAGCGGCTGCCCTGGGGCTTGACATTGAAGGC GGCGCCCACGGGAGACCAGCTGGTGCTGACCCTTCG GGCCCGGATCCCGGCTTCGAGGCTTCCCCGGCCCGC CCGGCGGGGCGGCAGAGCTGCTGCTCTGGCTCCCAA GCCGCCCAGCCTTCCGACGCACAGCATTCTAGCACC AGAGCAGTCCCTTCCTCCAACGCAGATCCCTGCCCTG	3843

	CTGCTTTCGCTGGGAGCGCGCGCTCCGCGTTTCCAAG GCAGCAGCCCACGCCGCCCCACGTGACGGCCCCGCT TCCGGGTCTGGGCGCGGCCTCAGGACGTGGGCACGT TGTCGTCCAGAGAGCAAGAGCGTCGCTCCCCCTCGC CTTCTCGGCCGCCCTCCCGGTTTACCGCCCCCTGTGT CCAGA	
C2orf47	TGCCAACATCCCCAGTGAAACTTTAAGAGGAGCCAG TGTATTCCAGGTTAAGTTGGGGAATCAGAATGTGGA AACTAAACAACTTCTTAGTGCAAGCTATGA	3844
CACNB1	TAGGAAACACCCCAATCCTGAGTCCCCCAAGCACAT GCAGTGGTTCCCCCTCCATGAAGA	3845
CACNB4	GAACGGACAGAGTTTAAGATGGTGAAGGCCAATAA AAAAAGGAAAAAAATGATGCAGACTCTCAAGAAAA TGCTGTTTTCAGTCTCCATGTGGAATTTCAGGATGTA TTAGTACAGCCCGAGCTGGAAGGGTTGAAGCAGAGA	3846
CADM2	ATTAAAAAAATCAGCCGATGTGGTGGTGCATGCCTG TAGTCCCAGGTAATTGGGAGGCTGAGGCAGGAGGAT TGTTTGAGCCCAGGAGTTCAAGTCTGCAGTGAGCTA TGATCATGCCACAGTACTCCAGTCTGCGTGACAGA	3847
CCNL2	GGTAGCCTCTGAGGGTAAGTGACTAAGACTTCTCCT CTGCTGTCCAAGCGCTTTGGTGCAGGGACAGCGGCA TCTTCAGCCAATCCAGTGCAGGCTCTCCACCGAAGG CTGGCTCTAGACTGGTGGTACGCACATAGCATAGCC ATGGCCGACTCCTGCTGTGGTTCTCTGACGATTGTGC TTCTTGTTAATCCTCTGTCGTGCTTTGGTAATCGTATT GATTAGAGTTGGTAACTGTCTTGACTTGAATTTTGTC CCTTTAAAACTGCTGTACCTGTATGATAAAGATGCA GTACCTTTCTCTTAAAAAAAAATGCTATGGAAAGCT GTGAGAATTGAAGAGACAAATTGGCTGTGTCAGTGT GGGGTTATGTCATGATTTCTAGAAGCCCTGAAGTTGC TCTTTTGAGCAGCTTTGCATGACACGCTCTGGTAAAA GGTGTGCATCTTTAAATTATTTCATGGATACTTTGAA AAATATTGTATCACTTCAAATACAGCAATAAGTTTAT ATGTTCTCAAGATTTCATTTGTTTTTAAGAATTTTAA	3848

	GTTCGTGGATTAATATCACTACTTGAATACTGACAGT TGTTGATTAGACACCGAAAGGTTACTGATTGTTGAAT GTATCTGTGTTAGAGCTGTGCACTGGCACGCTTGCAT CAGGGGCTGGGGCCACACGGCCGCCACACAGATTCC CCCGTGATGCCTGGAGCTGCTTCCAGAGCCGGGTGT CTCCAAGAGGCACCTGTAGGACTTCCCATTTAGAAA TCTCTTGAGTGGGTTTGTATGTTACCTTCTCCAAGGT TTATTTAGGACAGAGATATTGCTGGAAGGTCATGGG TCAGATTCCCTCACAACCCACCTCGTCTGCGGGTGCA GCCCCACTCCAAGGCTCCCCGTTATTGGGGTATGTGA GGAGCAGTAAATATAAAACCAGTTCAACTGTCCTCA TGGAATCACCCTTTCTGTTTTTGCAGTATTCATAAAG CTAGTGTAAGGTCTGGTTTTAGTCTATTAAATCTTAG AGATCTAAAGGAAATGCTCAAAATGTAGCCAGGTTT TAAATGCTTTAACTTTTAAAAAATGTAAATTTTTGTA TGTTTATAGCTTCTAAATATGAAAGTTAAAGAATGTA CTGTGATGAAATGTTCAGTATTATGTTGCTTCTCAGT ATCATGTTGCTTCTCAGTATTGTGTTGCTTCTGATTCT ATGAATGTTCATTTTAAGACCCCTTGTTGAAATGGGA CAGTTGGCAGCGGCTCTGATGAGCCCGAGAAGAGGC CTGCCCTTGGGTGCGGAGTCTCCCTCCGCACGATGCT CCCACGCGTCCAACTTGCACCCAAGGGGCTTTTCCCT CTTCCAAGTGGACTCCTTCAAGGAAGCTGCAGCTCG GTCAGCAGAGAAGGGGCCTGCCGCCAGCGCCCTGGA GGAAGAGGAAGAGGAACCCAAGAGGATGGCTTGTC TCCCAGCAGCCACACCGGCTTTGTGCTCAGCCAGTTC ATTTGA	
CDH18	TCAGGAAGTCTGAAGTCTAAAGGATATGAGCAGAAG TTAACCATGACAATAGA	3849
CENPI	GTTTTTGGGGAACAGGTGCTATTTGGTTACATGA	3850
CEP162	ATAAATTGAAAAAATGGGAGGAAAGAGAAATGGAA CACCTCAAGGTGATACTGAAGTTTAGAGA	3851
CEP170	GTGACAGCCTCTTCTTTTTATAAGCTCCTTTATCAGA CGTAACCTCCTCAAAAGCAAAGACTGTCATACAGAT	3852

	TTTGTAATCCCCTGCAGTGGCTAGCCAAGTAGCCTGTGGAGA	
CEP192	GAGAGTTCTTTGCTCAAAGATCTGAAGCTCTTGGTTGCCTTGGTGGTGGTAACAATGTGAAAAGA	3853
CEP57	ACCAGAGGCTGGGCTCTGGATTACAGCTCAGTAGTGGGTCATGGAATATGTACTGTGACTCAACCCGTATCATTTTCAAGAAAGAAGAGAGAGAAAATCGTTCAGCAAATATAACTGAATGAATTATCTGGTTCACAGA	3854
CHEK1	GTTGAGGCCTTGGCTCCTGCCTGTAGTCCCAGCTACTTAGGAGGCTGAGAGAGGAGGATCGCGTGAACCTGGAAGTTTGAGGCTGTAGTGAGCTATGATTGCACCAGTGCACTCCAGCTTGGATGACAGA	3855
CHRM2	CCAGTCTCAGCAGAAGAGTAACATGACATGAGAGATTGGGAAACTGTCCTTCTGTGGGGTTCTTCAGACAACCTAAGCCATCTCCTACATCCTACACTCGCTGAACATAGAATGGTTGAAGGAAAGAATGAATACATATGTAGAAGAGAAGAATCTTGCTAAAAGGAATGAAGTTGTCAAGATAAATAATTAAGA	3856
CMAHP	AATGAACACTCCATGAGAGCAGGGACCTGCTTTGCCTTGTTCACCACTTTATTCCCAGTGGCTAGAACCACGTCTGACACAGA	3857
CMSS1	GTTTTTAAAACTCATTTGGACACCCACCTCAATATATGCTGTGCAATTAGAATAATCCAGAAGACTGAAAGA	3858
CNOT7	TTCTTCAAGAAACTTGGTTTTAGCATTGGAATACTGTGAGCATCATTTCATGTATCCTTTGGGAGACAGGAATTTATGATTTTCCCCCCTTTCTTGGTTATAGA	3859
CNRIP1	TTAACCGGGTGTGGTGATACCACACCTGTAGTGCCAGCAACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGGATCACTTGGATCCAGGAGGTTGAGGCTGCAGTGAGCTATGATCACACCACTGCACTCCAGCCTCGGTGACAAGA	3860
CNTN1	GGTCTTTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGAGCTATCACAGCCCACTACAGCCTTGCCCTCCCTGGGATCAAGTGATCCTCCCAACTCAGTCGCCAGA	3861

COPS7B	TAGAGACGGGGTTTCACCTTGTTAGCCAGGATGGTC TCGATCTCCTGACCTCATGATCCACCCGCCTCGGCCT CCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCG CCCGGCCCACGTTTGTGATTTAAACAACAACAACAA CAACAACAACCAGTTAACGTAATTGACAGCAGAGAA GTTCCAGGCAGAACAGTGGCTCTTTCGTTTTTCTTCT ACACATGGCTTTTTGCCATCAGCATCAGTGAAGA	3862
CRISPLD2	ATTGGGTCTTATCCCCAAGATATCTCATTATGTACAT GCAAATCAGCGGAGCATCGTCATGACACCAGGAGGA CACCCCGTGACGCCGATTACCGCACTCTCAACCTCA ACCCAGCGTCAGAGTTTTCTGGCATCTCTTCTTTGAG CCTGGCCGCCTGCAGCTGGAAATGCTCATATATGGT GGTGTGACTAACCTGAGAGAGAGAGATCAGGGATCC TGAGAAGTTCTGCATTCTTGGTCTGCTTCCCAGTGGG ACGA	3863
CRYBG3	GGCCTTTCTGTCTGGTGTGTGCAGAATGATCTGGGTC ACCTCTGAGGCCCATATTTATAGA	3864
CUX1	CAGAGAAATCTCAGGAGGCACCATGCCAGGCCACTG TGCCCCTGCAAGTGTGTCTGAGTATGGCCCAGGACC CTGCCCATCACTGGTCTGCAACAAGATAAGCACAGA AGTTCAGA	3865
DAAM1	AGTCATGACACCCTGTTCAAACTCTCTGGACTTCAGC CAGTTGTTTGGCTAGATACAATTCTCAGAGAGGCAA AGGAACATTACAAAGGTAATGGCATGAATACCATTA CCTGTATGCATGCAACAGGAACCCTGCACAGA	3866
DCAF17	TTTTGCCAAGGAGTTTGTCCACAGAGCTCTTCATGCC CTCATGCTGGAAGTGGAAATCTGGACATGTTATCTTA TCATGTCATTATCACACCTAGGAAAATGAGCAACAA TTCTTCAGGATCATTTAATGTCAAGTTTATAACTTCC TGCTTTAACTTAAAAAAAAAATTAAATTAGA	3867
DCAF17	GTGGATCATATTGGATACCTGTGGTCATTAACAAACT ACTATGTTATGAAATTACAAAATGA	3868
DCUN1D4	GCCGAAGATGGTGTTAGTGATTGCGAGCTGCTGGCT	3869

	GGCACCCTTGCAGAGCAGGA	
DDX42	GTGCAGTTTGAACAGGGCTTGACAGTGGCTGGACCA TCACTAAGTGAGACTTTAATTCATCAAGCATAACTG AAAATGGAGGCAGTAGATTATATCTTGGTAGCCAGC ATGTGTAGACTTGTCTTATTTGGAGCCCACTTGGAAT TTTCATTTCAAGA	3870
DENND1A	CTGTGGCATAAGAATGAAAAGAAAAGAAACAAAAG CAGATGGCAGAGAAAACGAAAGGA	3871
DENND4A	GTCAAAGTCGTACTCTTTTGTTTGAGA	3872
DENND5A	GCCAAAATCATATTATATGATCAACCTCAAGTGCAT GGGAAGCTGTGAAAGTGAACATTGAACTGGGTATAA TGTTACCCTGAACAGTATGAAGGTCTATGAGCAAGA AAGAAGGGGTGAATGAATTATGA	3873
DENND5A	ATAGGACAGCATTTAAAAATCTCATGTGGAAGAATA TACCACTAGA	3874
DET1	GAGTGATGAATCTAAGCAGGAATGCCATCCACCTTC AGAGCCATTGGCGTGAGGATGACGGTGTGAAGTCTT TTCAAAGCAGGA	3875
DET1	TACATAATTTAGGATGAGAAGCACGAGTTACCGAAT GAAGATCTGGTTGATCCCCCAGA	3876
DGKI	ATAAAATTCTGGAACAGACAATTATGTCCTTACAAA CAACAACATTTGAGA	3877
DHFR	CCATGAATCACCCAGGCCATCTTAAACTATTTGTGAC AAGGATCATGCAAGACTTTGAAAGTGACACGTTTTT TCCAGAAATTGATTTGGAGAAATATAAACTTCTGCC AGA	3878
DHFR	GCATGTACTAACATAACATCATAACAGCCTCTTTAAT GGAATGGAGGGAATTCTCTAACGGGAGACCTAGA	3879
DIAPH3	GGTTTTGTTCCTAATGTCACATGTTTCCTAAGTAATT CAGCATAAAGA	3880
DIAPH3	GTAAATTAGACCCAAAATAACTCCCAGGGAGCAATA CACAGCCTGGAAAACATGAAACAAGGAGCGGCTGTT	3881

	TGGTGTAATAAAGGAGGAGCACCAGGCTGAATTTTC AGAGGCCTAATAGA	
DLG5	GATGGAATGTCATCCCAGGAGCCATCTCTTTTCCTCG GAGGGCATCTCAAGACCCCCCAGA	3882
DMXL1	GATAGGCAGTACTTTGTGAACCAGCTACAACAGAAT CAGCTGCAGTGCTTGTTAAAAGTCTGGATTCTCAAGT TCACTCCAAACTTATTCAATCAGTTTGTGAGA	3883
DNAJA4	GGACACGGACATCTGCAACCTGACATCAGCTTGTAC TCATATTCTGGGTTTTCGGTGACAAGTGACACACAGT TGATCATAAGTACCAATCATAGACTGAAAATGCTCT GCATTTTAGAGACAGAAGTTAAAAGCTTTTCCATCCT GTTTACAGAAAGTTTGCTTTTTATCTCTAAAGAGGCT CATGACCCACCTGAATAGGTGAATTGAAGGATGAGG CATTGCAAGGAAAGGCTGCTAACCCTCCCGTTCCTCC TTTCACTTCTTGCCATTTTCTTACAAAACTTTGGTTGT TCCGCATGGGTCTTGAGAGGTGGGGCCGTTATAGTA GCTGATAGCAGTGTCACTTGGGCCACGTTTGAAACC ACACCAATCACCCATGTAGCATTTAAGACCTGTGGA AACGACGCTGGAATCAAAATACCTGTCTGTGTTAGT TGTTCCAAGCTGGAGAAAGCTACTTCAGGACGGTTG GCTGAATGGCAACAGTGATGGAATATTTATATTTAG CCACATGTGCTGAATGTGGCTGTCACAAGTTTAAAA TGCTTTCCTGTAAGACCATTTGTCTGTTACTCACTTG CGTTCTTTCTCATCTATATTTAGATGGCTTACTGTAG CTTTTAAAGGCACTGGCGTTTTACATGGTGCTGGTGA TTCATCCACCTGCTCCCTACATTCATTGTGGTCCGCT TCTGACAGTCTCCTTTAAGGAGAGCTTGTAGGCTTCT AATTTCACATTTCAGCAAGCTGGCTAAAGACATGTG GGAAAGCCTGACCCTGGATTCAGGTCAAATCTCAGC ACTCACAAGA	3884
DNMBP	CATTGGCCAGGACTACTAGAACTGTGTCAAAACAGC TGCTACACTAACGGGCATCTTTGTCTTGTTCTCAGTC TTAAAAAGA	3885

DYRK1A	GTTCAGGGATGCTGGAAAGGACACTGAAGTAGGCCT TGGCTGATGGGCCTTTCAGAAGTGAACACTTAAGA	3886
DZIP1L	CAGCTGCTCTTCCAGCCCGGTCTCATCCCACAGTGGG CTCCTCCCCAGTCCCTCACTCTGCCATGGACCCTAAC ACAATATGTGTGTGGAGCGGACTCCCCCAAGGGTGG TACTGGAGTGGCCTCGCATAGCACATCAGA	3887
ELMO2	GTATGCTCCTGAAGTGAGAAGCAGTGGTTCAAGGAA AGGCACCTGGGGAGTGCATGGCAGAGGACATCTTGA GGGATGGGGACCACCGGCATCAAGA	3888
ENAH	AGTCTGACTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCAC CAACATGGCTCACTGCAACCTTGACCTCCTGGGCTCA AGTGATCCTCCCGGCCTCCGTCTCCCGAATAGCGGTC TTACTCATTTTCTACGTGTGTGTTGAGTGCACCATTT GAGA	3889
ENAH	ACAGAGTCTGACTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATG GCACCAACATGGCTCACTGCAACCTTGACCTCCTGG GCTCAAGTGATCCTCCCGGCCTCCGTCTCCCGAATAG CGGTCTTACTCATTTTCTACGTGTGTGTTGAGTGCAC CATTTGAGA	3890
ENOX1	CTGCCTAATTGAAATATTCAGAGAGCAGAAGTTACT TACTCTCGTCTCACCTCCTACTTCTCTCAGAAAATGT AGTACGACTTCTAGA	3891
EP300	GTGTTTGAAATGGCAGAAAATGAAACGGGGTAAGG ATGAACTCCTGTATAGATAGACTGGATAAAGAGAAA GCCAAGTGCATGATGTTCATAGAGGAGTCTTAAGA	3892
ERC1	ACAGACCCTTCCAGAACCAGATGACCATCAAGACAA AAGCATACTCAAGCAGACAAGAAAGGA	3893
ERC2	GCTGAAGCAGATTCAATATGGACTTGTTAAAACGTA TGTTTTGTAAATTGAGTTTATCTAAATCCCAGTCTAG AAGAAGGAAGCTCATTTTCTCTAGAAAGTGAATTTC AAAGTAAAACCACATGTTGGATGAAATACAATAGA	3894
EVC	TTCCATACAACTATCCCGCTGATTCTTTCTTCAAAGA AGCAAACCCTCCTTTGCTTTTTATATTTTCTTCACACA	3895

	TGGAAATGGGGGATGTGGAGGGCCTTGCACAGA	
EXOC3	GGGCCACCTCCATGGCTGCAGCCGCGTCACCTCCGT CCCATCATCTCGCTGGTTAAACGTGGAAAAACGGGG TCTTGAGCTCTCCACGGTCTCCCCTCTGGTTGGGCCG GAACAAAGATTTATAAAAGCAGTGTTGAAAAATCTT TCTGCAATTGGATTGAGAAAAGACAGA	3896
EXOC6B	GATATCTAGAGA	3897
FAM162A	GTTGGTTCATGTGATCCTGGTTAATGGAACATAAGTG AGATTTTATGGGTGACAGGGAGAGAGATCAGGCTTG ACTTGAGAGCACGTGGGAAAAGAAGGGGGCTATCTC TTCGCAAAGATTTAAGTATCTTATAAGAACTGTTTGC CAGTGCAATTATGA	3898
FAM174A	ACTGCTGTGGAATTCCTGAGAAAGAGCAACTGAGGG ATAGCAACATGGATTTCACTGA	3899
FAM195B	GGTGTGGAGCGAGACCTGCGAGGCCAGGTGCCGGGT GGCGAGCGGGGCCTGGTGGAGGAGTATGTGGAGAA GGTCCCTAACCCCAGCCTGAAGA	3900
FAM208B	CATTTATGACATTAACAGAGAACAGGACTATGTCAA GAATTCTGAGGGTATACTTGGTGAAAATGAATTAAG ACCACCCTCCCAGCTACATTCTCTCTTAGAGAAGATC GAGACAGGGTCCCTATCAGAAAAGA	3901
FAM49B	ATCACATGAGGGCCACCTGAGAGAAGTGAGACCACA TGAGGGAAAACCCAAAAGA	3902
FAM69B	GCACAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGG GAGGCCAAGGCAGGTAGATCACCTGAGGTCCGGAGT TCAAGACCAGCCTAGTCAACATGGTGAAACCCCGTC TCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGGTCGTGGTGG TGCATGCCTGTAGTCCCAGTTACTCGGGAGGCTGAC GCAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTG CAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTG GGCTACAGA	3903
FBN2	GATTAATTACCGTTAATGTCTTGGAGACTATAACGTA CACTGCACGTTGTAATAACACAAAAGGACAAGCAAG	3904

	ATGTAAGA	
FBXL16	AAATTAGCCAGGCCTGGTGGTGGGCACCTGTAGTCC CAGCTACTTGGGAGGACACTGAGGCAGGAGAATCGC TTGAACCCGGGAGGCGGGGGGTACAGTGAGCTGAG ATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGACCTGGGCAA CAGA	3905
FGD4	AAAAAGACAGTCTACAGCCATACCACCCGGAATGTG CTCAATCTCATCTAATCTCAGAAAAAGACAAATTTCC ACGAAGA	3906
FHOD3	GACAAAAAGCAAAGAAGAAGACTGTGGTCTAGAAG CCGAAGGAAGATGAGAAGGAAGAGTGTCCGAGGAG TCAGCCACAGCCAGAAAGGAGA	3907
GALC	GTTTTTGGAGAATAGGTGGTATTTGGTTACATGA	3908
GBP1	GGATATGATTACATTTCCATCGTCAGTGATGGACTGA ATCCTGCTTCTATGCAGCTAAGAAATGGAAGAGTTA CAAACGGGTTCTTTTCATGGAAGGAAAGAACAGCAA ATGAGAAGCAGA	3909
GLCE	GGCAGAGGTGGAGAGGGGTTAGATTATTTCATCTGC CCTACAGTTGGCATAATAAAGA	3910
GNG12	AAGAGGCAGATAAAGAGCTAGAGAAAGACATTGAA AGTTGAAGGCAAGACCAGAGA	3911
GOLGB1	AGGTGCCTGATGCTGTTAATTCCTGAGCCTTTTGAAG ATTCTGCAGA	3912
GTSF1	CCACATTTTTTTTTTCTTAAATATCACCTGGGAGTGT GTTGGAAATGGACAATCTCAGCGCTCATCCCAGACC TACTGAATCAGAATCAGCACTTTAACACAGTCCCTA AGTGATGTAACACCTGGAGA	3913
GXYLT1	GGATTGTTTGTATTCCTGCCAATGATTTGTGAGACAG TCTGTTCCCCACATCCTCGTCAACAGA	3914
HDAC5	GTCTGGGATGAGACCAGAGTCCTCTTCCCTATGAAG CTGCCACAGGCTGGGCTCTGGGGGGACACAGACGTG CCTGAGGGTGGCCCTGTATCACCCGTGGAGA	3915

HDX	GAGCTCTGATTTGAGGTGACAATGATTTTGAACCTTA AATTCTTTGGAAAGACTCAGAATGAAGTCCATTGTG GAGGCTCAGA	3916
HMGXB4	AATTTCCAGTCTAGTGACGTGATAATGCCATGGACT AATCATCCAGTGCTGAATGTCGGAGCACAGGGTCAG GGAAAGCTTGAAGAAGGAGAAGGTTTCAGTGGAAG TGGACGCATGGAGGCAGAGAGATGTTCAGGAAGCA GCAGA	3917
HOXB3	CAAGAAAGTGCTCGGCTCGCGATCAGGCGCTTGTTT ATTTGAACGTGGACATTCCCAGGATCCGAAAAGA	3918
HSD17B4	CTTTCTGACATCTTAACGAGGCAATACAGAGAGACG AATTTTCATCAGTTTGTTCAGGGAGACACATATAACA AAAGA	3919
HTT	AGGCAAGCCCTGGTGCTGTGGGAGCCCCAAGGAAGA GCCTCTGGCCTGGTGGCCACGTAGCCCAGGAGAGAT TTCTACAGGAGCCCACAGCGCTGAAGGAGAGAGAG GCAGCAGA	3920
IFT57	ATCCATACATACTTAATGCTGAAATGTGAAGGGCTG AGAAAAAAGAAAAGA	3921
IKBKAP	TGGCTGAGTAATCTTCAGATCCCAGTACTTAGCAAGT GCTCAGTCGGTGTTGGATGTAGGCCACAAACCGGAT CGTAAAGAATTCAACTGTATATTGACAGCCACGGAA CTAATCAATGAATAGATCCGTATGAAGA	3922
INO80	GATTTTCCTTTTTCTCTTGAAATCGTATACCCTCTTCA AAGAGAGAAAGAAATGCTTCCAATAGA	3923
INPP4B	GTTGAGGCTGCACCTGGGAAAAAACACAAATTAGAG GAGCATCTGTGACCCCTGCCTTTTCCAAAGAGGGTTT TGAGGACTCCGATATGTAAAAGAGAAAGA	3924
INVS	AAATCCCATCCATAGTGTGGAACTGAAGTAGAGAAG GCAAAAGATGGATTCAATCAGTTGTTTGAAACAGGT CCCCCAAAGGCACACATCTTCGCAGA	3925
ITCH	GGTCTTCCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTACAGTGGTG	3926

	TGATCATAGCTCACTGCAGACTTGACCTCCTGGTTGG GGAGTGGTGGTGTGCACCAGTGGTCCCAGCTACTCA GGAGGCTGAAGCAGAAGGACCCCCCCAGCCCGGGA GGCGCTCCAGAACACCCCAGCTTGGGTGACAGA	
IVD	GCCATCCAGTCTCCTGGCTTTACTGGGTGGAGAGGT GCTCAGCAGCTTCTGTCACTAGCTCTGAATGGCCTGT CTCCTGGACAAAGAAGCTTTCACGGACTACTCTGCA GGGAGGTGACATTGGACCAGAGCTGACTCCACCTGG GGGAAAGA	3927
KDM6A	GATATTTTCATTGTCTCCGAATTTTAGAGCTGAAAAG TGCCTTAGAGATCATCTAGTTCAACCTCTCCGTTCAA ATGGAGAACCTGAGCCACTAAGATTCACAGGAGA	3928
KDSR	GAATGAGTAAATAGGTTAAAGATATAACTTCAGGAA TTTAGAATGGCAAGAAGTCTTCAGTGCCGGGCCTTG CAGATAGAGAAATAAAACACCGTATCTGCTGTTGAG GTGTTAACCTGGATTTTCACCTAAGAACCACTGCTCC AATGTGTTTTGAAAATGGAATACTCCTCTAGA	3929
KIAA1524	GTCAGGAATTATGGTTAAAGGTGGATTTTCACTGAT GGTAATAAGATATTACTTTATACCCCTTCCCTCCTCA TGAATTAAGTCCATCTAATCTTTACTGAGGACCTGCT GAGTGGTAGACACTATGATTTGTTTCTGTTTCCACAG ATGTCACAATTGTCAGTAATTGTGGACCTTTAGA	3930
KIAA1715	TTCTCAGGTTTTCTTGACACCAAGAAAGAGAGGGAA TCAAGAAGATCGGTTGTAAGAGAGCAATTCAACATG AAAATACTGAAGAAGAGATGGGAGAGAGAGAGAGA TAATTGTTTTCTTCAGAGTTTTCCACTTTCTATCAGTA ACTCTGATCACATGGATATCTATTGTGGGGCTAGTTG ATGCATCCCTTCAGATGTGTTGGAAAGAGGACCAAG A	3931
KIDINS220	AAACACTTACCTATGTGAACATCTGAAATGTAACTG TGACCCAGAGCGTAAACAGAAAACTTCCCTGAGTCT TTGGAATTATAATTTTGAAAACTGTGATGTAAAATTG ATGTATTCTCAGGACTGTGGATTTAGA	3932

KIF21A	GCACGAGTATTCGATGTAATTTCGGCTGTTTTGATAC TTATCAAGAAGGAAAGCTCTGATAGTTGCTCATGGA AAATTGCAACATCATCACACTGTGTGAAAAATTAAT GAAGCATTCATCCTAGA	3933
L3MBTL2	CATTTTCCCATGGAAAGCAGGGTGCTTCTGTAGCTGG CCTGGGCCCCGTGGGCCCCGAGAGGCAGATGTGGAT GCTCCTGGAGCCACTTCTGTAAAAGGCTCCTCGATGC GGATCATGTAAAAGCCAGAACGAAGGGCAAGGCCC TTAGGGGCGGGGCTTGAGCGCAAGAACCGAATATCC AGCAGCTGTGACGTGTGGAGCCTGCAGGCCGGGAGA GCAGAGCCCACAACAGCACTCTTGTTTTGTCTTCACA CCACGTCCCTAAGCTCCGGGAAATCCAGGAGGAGGC CTCTTTAGTCTTGAGGAAGTAGGGAGTCTTTTACCCA GA	3934
LGALS3	GAGCGGGGCGGCGGGCAGCGATCTGGGCCCGGGGC AGTCGCCTTTGATTATCGAGGGCGCTGGCGTTCGGG GAAGGTTGGCAGCACCTTACGAGACCCACACACGTC CCCGGGGCGGCACGGGCCACCTTCTGCGGAGCCTCG TGGGCTTCGCCGCCGTCGCACCTCCGCCGCCTGCGCT CTGCGGCCCCAGA	3935
LINCR-0002	AAGTGGGAACAGAGGCCTATGGTAGTAGTTTACTTG TCCAAAGACTCAGAGCTAGTGACTGATGAAGTTGGG ACTCAAATCCTACATTCTACCTCTTAAACCAGGAAAC TTCCCTCTACACCCCACTGCTTCTGAAGA	3936
LINGO2	GCTACCTTCTCCTGCCACAGATACTCTATCCCATTTG CTGTCATCCAACGACTAACACCGTTTTCACTTCAGAA CGTCAAGCCTTTTCTGTTCTCTTCATGGCCTCCTCCCA TTAAAGCTGAAAGTATCTGCTATCAGTCATTTGTCCT AACTGA	3937
LOC400927	AATGTTAGAACGACTTTCCAAGTTTGAAGTTGGAGA TGCTGAAAATGTTGCTTCATATGA	3938
LPHN1	GCACAGCTAGATGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCC AGCACTTCGGGAAGTCGAGACTACAATGAGCCATGA	3939

	TCACACCGCTGCTCTCCGTCCTGGGCAATAGA	
LRRC1	GTTCTAATGGGAGAAGTGAGAGCAGAAAAGGGAAG CACAGGAACCTACTGAGGAATCCACTTGCAAAGA	3940
LRRC42	GTTGATGTCATATTTTTAGTCTTGAGAAACAGCATCA TGCCAAGGAAAGAGCTTGAGCTTTGGAGTAATGCGG CCCTGAGATTGAATTCTGGCTCTGCCACTTATTAGCT CTGTTCTAGA	3941
LYRM1	GTGAAGTAGTATTTGAAGCTTTTCATCAGTTGGCTCA TTCTTTACTCAAGAATAAACCTCAAGAAACGTCATC AGGGTCAGA	3942
MACROD2	GTTTCCTTCCTTCGCTGCCGCAGCGTGACTTTTGAAA CCTGGAACTCTAGGGGAGCCCTAAAACGAGCGTGTT GTCCGTGAGGATAAGTGCCTTCAGAGAAGTCTGAAT GGGCTGTTCTCCCAACAGTGTGTTTCTCTGTATTCCA TCCCCATTCATGGGCTGAAGTTGCTCAGA	3943
MANEA	AATACCTATCCAAATGTTTTCCTTCTGAAGTATTATG TTCTACTTTTAGAAAACAGA	3944
MAPK10	ACCTTAATTCTATGAGAGTAGGGGCTGTGACTCATTT ATCTGACTAAATCATGGCCTAACGATGCCTCAGACA GA	3945
MARCH7	AATTGGAAACATCGAGGGAAAATGGGCTTTTTATTA TTAAAACAAAACCTCAGTATTATCACTTAGAAACCT GAAATTGAACTCCAAAAGCCAAAGA	3946
MARCH8	TAAATGAAAAAGAAAGTCTGGCTATTTGGAGTAAAT TAATGAGCTCCTAGAGGAGATGGGACTAGCAGAGTC TGCTTGTACCAGGAACTCTTAGCGTCGATTTCGAGCT GTTGCTGCCAAAGTAGCAAGGACCAAAGA	3947
MDN1	ATATGATAGCAGCCTTGGTGAGCAGACCACGACCAT GGGGTTTACCCAGTGGGATCCCGTCACGGCTTCTTCC CTGCCTGTGTCTCTCCCCGACCCCTGATTCCGGCCAT GAAGTCTTAAGAGCCAAGTGCTGTGTGCGGCTGCCC AGCACAAACCGTCTCACTCTTTTCATTGTCCATAGGC TTTTGCTTTTTTAAGA	3948

MEAF6	GGTCAAACAACTGTTCTGCCGAGA	3949
MEMO1	AAAGCGTGCTCTGGAATGGATTCACAAATGAGCTACCCTCCTTCCCTCAAAGA	3950
MFN2	GGCACTTCCTCACATGCCAGCGCAACTCCCCAATACCTCAATGA	3951
MLLT10	GAACCCTCCCTCAAGCATGGTGTTAGACTGGGTGACAATGGAGA	3952
MMS19	CATTAATTTACAGAAATACACGTATTCTCCTTGTTTTGGTGGAAGCTGCAGCTGCCAATCATCTCTCAAACCCTGTGGGTAGCTGCTAAGCTGTATTTCAGAGGAATGTCACAATCATACCACTGGGGAGAAAGA	3953
MORF4L1	AGGCTGAACACTTTAGAACTACTACCAGAAAGA	3954
MRPL39	TCATTCTTCACTACCTCGCCTGAGTCGTACCTCCTCCATGGAACAGTCTCAGA	3955
MRPL45	GTCTGGGTGGTGGCTCATACCCGTAATCCAGCACTTTTGGAGGCCGAAGTGGGAGGATTGTTTCTGGGCAGCAGA	3956
MRPS28	ATGGGACCTGCAAAGGATAAACTGGTCATTGGACGGATCTTTCATATTGTGGAGAATGATCTGTACATAGATTTTGGTGGAAAGTTTCATTGTGTATGTAGAAGACCAGAAGTGGATGGAGA	3957
MTMR3	AGGCGTGTGTGTATGTGTGTGTGTTTCTTTTCCTGAACAGATTGAGA	3958
MYB	ATAGGACCTCTTCTGACATCCCCAGGAATATTATATGATTAGAAGCCAAGGGATGA	3959
MYCBP2	GTGACCAACTGAGTGCCATATTGAATTCCATTCAGTCACGACCCAATCTCCCAGCTCCTTCCATCTTTGATCAAGCTGCAAAACCTCCCTCTTCCCTAGTACACAGCCCATTTGTGTTCGGACAGCCCCTTTCCTTCCAGCAGCCTCAGCTTCAGA	3960
MYCBP2	GCATCTAGCATAGAACTCCCTATTCTGCATTATGACTACTGGACCACTTATCTCTCTGCCCTACTTGATAAGTT	3961

	CCATGAGGACAAAGA	
MYLK	CTTGCTGCTACTTGCCAGGCCTTAAGTGGAAGAATG GAGTGTTGATTGTGTCAGTCAAGA	3962
MZT1	GATCCCATTTGAACAGAAAACTCACATTTTCTCTGGT GGAATCACTGATGTACAATTGAGAACTGATGGTTTG TGTTGGCTGCATCATCAAGATCTCTTCTGAGAAAACT TGGTGTGAAATGAAGATTATAAAGAGA	3963
NEDD4	ATTTACTTTATCACATACCTATCTGTCTATCCATCAG TCTGTCTTAGTTTCTTCATGCATTTCAGA	3964
NFASC	GTGGAAGTGGAATACTGGAAGAACCCAGCAGATCA ACTCTGAGCTGCCCTTTGCCCTTTCAGAAAGTATCTC ATTCCAAACAGTTCTTCGAAACTAACCTCTTGCCCTC CAGCTACAGA	3965
NGF	GTTGGTAGAGGTGCAGCAATTTTTGCAGTGAAACTG AAGTCCAGCTGCTCAAACAGAAATGGCCTCATCTAA TGGACACTTTAATGA	3966
NIPA1	GTATTAAAGGAAGTAATCCGGTCCATACCTGAGCCT GGTATGCCCTCCTCCCGGACGTTCCTGTTTTCTGATC GTCTTCAGCACAGACATGA	3967
NLGN1	TGACTGCTCATGAAAGAAATTAAAATGATACATCAT CAGTGGATCTTCCTGTAGA	3968
NLN	CTCACTGCTTAGAATCTAAGGAGACAAGACCATAAT AAAGGACAGTGTAGAAGACCTGAAGTTTTAAGCTCC AAATCTCTTAGCTACCAAAATAAATAAATACTACAG AGCTGTTTGTGAGCAAGAGAAAACATCTAGACAGA	3969
NREP	TGTTCCAGGGCGCCATTAACGATTGGAGTTGGCACA AAATTTGAAACTAGAAGTGGACTATTTGCTCCTTGA GA	3970
NSUN4	GGGCTCAGGAGTCCAGCGGTCCTAAGTATACCTTGC AGCCATCTTCCTAAAAGTTCTGACCATGACTGAGGA CACTGAGAAGGA	3971
NUPL1	ATGAAAACTACTCCAATCAACTTCTTCAATCTGTTCT	3972

	GCCACATTTTAGCCAGA	
OSBPL3	TGATGACAAATAAATGGTTCCAGCCTAAACTGACAG CCAGATACCATTGTCCAGCTTTTTGTCTCATGGAAGC CGCACGCTTCAAATATGCACCAGGTGCATTTCTGTTG CTGGATTGGGCTCTGAGCAATCTGATGTCCCCTGAA GAAGTGGATTGTGAAGGCCATGGATGGAGCAGGGA ATAGAAATGGATACTCTATTGTGCCAGA	3973
PAPD4	AGCTCTACCTCTGTTTTGAAATGTCATTAGTTTGGAT ATGTTACCAGGATGCAGCAAAGAAGA	3974
PBX3	TGTTTTGAAATGCTTCAGAGAATGTGCGATATCCTTA TCAACATGATAAAATATGAAACTGTGATTGCCTGCA GCATTTTACAGACATGAATTCCATCTTCACTGATGAG GCTTGATAAGGCGCTGTTGTATAATACAGTGCATAA TCTCAAACCACCAGA	3975
PCDH10	TGAACAAGTTACCAGATCCTTCTCCTCTGAACTCGGG TTGCAAAAAAAGCCTTCAGTTCGGCTCTGGACAGCA TTTACAGACGCTCTTGAAGCCGAGCGCCCACACAGT GTGAATTTGAATGAAGCTGCGTTGGCACAAACCCCT GTTAAGA	3976
PDE3A	CTACATCATCTTTTCTAATTAAGAGAAAGAGAGAAA ACCAGCGTGCAACTTAAAGACAGCTAAGGTTATCTT CTGAAAGATGCGGGTTCTTACTAGA	3977
PDE7A	CATGAAGGAATGGCCACAGGACAGGTGACTAGTCAT TGTGGGATGGAATTATAGTCGATGAAGTGAGCCTTG GAGGAAGTCATGGTCCTACTCAGAGAAACAGA	3978
PDXDC1	TCTTCAAGGAAAACTATTTGATTTTCACATCTATGAT GAGAGAAAACAGAAAAATTGTCAAGA	3979
PDXDC2P	TCTTCAAGGAAAACTATTTGATTTTCACATCTATGAT GAGAGAAAACAGAAAAATTGTCAAGA	3979
PELI1	ATTATCAAATACAGAAGTAGAAGCCAAGATTGAATG TGTTCCTGTGATTGAAACTTTGATGTCACTGATAAAA TATCCCCAGATAAGGCCTTCTAAGAGATCTAAGCAG A	3980

PIGN	GGGCATACTGCAACTGTCAGTGCATACTTTACGGTG GGAAAACTTGGAGAAGGAATGGGTTAGGAAAAAAT CAGTTTCTGAGGA	3981
PITPNB	TGAGCTTGGAGTGAAGTCTAGTACGTCTGTGCAGCA AAGAGACCAGA	3982
PITPNB	GCGAAAATGGGCAGTGTTTACAGGCATGAATGCTGG TGGAAAGAGCAGAGTAAGGGCAGATTGCACAAGAA CCGTGGAGGCCCTGGTTCCCATCACCTCCACCTCAGC ACAGACTTCAGAGAGGAGAGGAGGCACTGGATGCA TGACAGCAGCACTTGAGATAGGTGCTCCAGGTGGAA GGCACTGCACATGCAAAGGCTGA	3983
PMS1	GGATTCCCCCAGCAGACGTTTTTCATCTAAGAAATG GCTTGAGTGCTTCCTTTTATCGGGTGCTGTGATAGAT TCTCAAAATATGAAAATGA	3984
PNISR	ATTTTGCATTTGTTGGATTTGTTAGTAGTGAAGATAC TATGGTGAAGATGAAGGAAGAAAGA	3985
POMT2	ATGTCCACTTAAAAAAATCTGGCGATGGGAGCAGAA AGA	3986
PPARG	ATGGTGACTGATGCATCTCTAACACACCACATCACA GACTTCCTGATCATCAGAAGA	3987
PPFIBP1	CCCTGTAATCTCTTCAAGAGATGATGATCTTTGATGG CATTTTGGGGGTGATGTTCAGGTGGCAGCCAGATTG GAGGGGACCGTGGAGCAGACTGTGTGACTACTCATT CCAAGGGCATCATTGTGGAGA	3988
PRPF31	GACCGAACTCAGAGGCCACCTCATCCTATTAAACCT GTTCTGGTTCCTGACATCCCCCGACCCACACGA	3989
PSMA4	CAGAGAGACGCAACATCCACAAGCTTCTTGATGAAG TCTTTTTTTCTGAAAAAATTTATAAACTCAATGA	3990
PXK	CTGTAAAGTTTGACTGAGAAATGTTGCATCAGCCCT GAAGTTTATTGAGAAAATCTTACGCTGATGCAAACT TTTTGGACTGTTAGTGTCTTATGA	3991
RAB23	AGTGCTGGAATATGAATGAGCCAAATTGTGCTGTTC	3992

	CATTGACACTGGTTGCTACAGAATTAACTTTACTCGG AGATCCGAGGAGCCATCGGCAGTTCCCAGGAGTAAG AACCTGAGAGCGTGTGAGA	
RAB23	AGTGCTGGAATATGAATGAGCCAAATTGTGCTGTTC CATTGACACTGGTTGCTACAGAATTAACTTTACTCGG AGATCCGAGGAGCCATCGGCAGTTCCCAGGA	3993
RAF1	AATAACAACCTGAGTGCTTCTCCCAGGGCGTGGTCC AGACGATTTTGTTTGAGGGGAAGA	3994
RAPGEF1	AGTGAAAACGCCAGTGAGGAAGCTGGTGAGGGTGA ATATGTCAATCTGTATTCCTCTGGCCAGAGCAGCGA GGAGCTGGCTCCCTCTCGAGGA	3995
RASIP1	CCGAGCGTGGTGACGCATGCCTGTAATCCCAGCTAC TCGGGAGGCCGAGACATGAGAATAATTTGAACCCAG GAGGCAGAGGCTGCAGTGAGCCAAGATCGCGCCACT GAACTCCAGCCTGGGGGACAGAGCGAGACTTCGTCT CGAAAAAACAAACAAACAAACAAACAAAAAACTGT CCTCCAGAAAAAGAAAAAGGAATTGGAGACCTAGG AGCCGGAAGA	3996
RBBP8	GACCATCTTAAGCAAGTCTCTTCTCCTGTGCTACTTG ACGACTCTTTTGATACATGAAGACAGCTATCATGGC CCTCCTGAGTCTTGTTTTCTCTAGA	3997
RCOR3	GTTAACTACTGTGAGATAGTGGGGCCCCAATGAAAC ATATAAGCATACCTTTTAAAATGTTGCCAAATAGTCT TCAGAGAACATACTTAATACAAAAATGCTGTGCAGA CATCATTCCGATTGATCGACTGATGGATGACTCCGCA GTTTGGATTAGAGAGA	3998
RERE	CTGAAAAGGAGATGAAGATCCTGCTTGTAGCTGAGC AGTCTTTAGAAGTCTGCTGCATTCTTCCCAAATTCCA TCACTCTAGTCAAGA	3999
RGL1	GGTGAGGAGCAATCTGTGGGAAGTCAGTGCACAGTA GAGTTCAGTCTTCCAACGCTGAAAATTTGCCAACTTT CACCCACACTGTGGAGATGAGAAAGCAGCTGTGGGC AGACAGTAGA	4000

RNF130	AATGGTTTATTATTGCCAGTTTTGGCCTCCTCAGTGC CCTCACACTCTGCTACATGATCATCAGAGCCACAGCT AGCTTGAATGCTAATGA	4001
RNF144A	GAAGACTTTGCCAGTCTCTGGTCCACACTGTTACTGG ACTTCAGGATAGCACATTGTTCACCACAGAAGGAAA GATGTGGAAATTAAGA	4002
RNF213	AACGTGTCCCTAGTGCTAAGTGGCGCGGGACTCTGC TTTGCCTGCTGTCCTGCGGAGGCAGGAGGTGACCAG GAGAGTGA	4003
RPF2	GGTACAGGATACAGTTTGACTACTTAAAGTTTGAAG AAAAAAGAAGAGTAAGAAAGA	4004
RPS10	GTCCTCATAGCACACGATTGCTCTCAGATAATGTCAT TTGTAAAAAGGAAGCATGTACAGTAGAAACGGTCCA ATCCTGGTGCTGGATGCTTTCATAGGA	4005
SAMD4A	AACTCCAGGTTGACCATGGCAGAAAGGGCTCAGATT CCCCTTCCAGTGCTTCTTGCCAAAATCTGGGAAATAG GAACCAGA	4006
SCO1	AGAAAGGATTTGAACTTGGCCTTCATGTATCAACTA AGTTAATCGAGCCTTGAATTGAGA	4007
SENP6	GCATTCTGTTCAGGCAGCAATTTGGAAATCCACCATT TATCATGA	4008
SF3B3	ATTTAACATTTTTGAGTCAATCCAAGTAATGCAGGA GGTTCATGATTGTGTAGA	4009
SGIP1	TAGAAACAGGGTTTCGTCGTGTTGGCGAGGCTGGTC TTGAGCTCCTGACCTCAGGTGATCCACCCACCTTGGC CTCCCAAAGTGCTGAGATTACAAGCATGAGACACTG TGCCAGGCCAAGAGCTTTGGAGTTTTCTAAGGAATC CAGTGAATACCAAGTTCCATGCTTATGAAAGA	4010
SGMS1	GCTCTTCTGGAACCCTGGACTCAAGTGATCCTCCTGC CTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGAACTATAGGCACAAG CCACAGCACCGCCTTCAGTCTTTGCTTTGAGTAGA	4011
SGPL1	GCCTTTGAGCCCTACTTAGAGATTTTGGAAGTATACT	4012

	CCACAAAAGCCAAGAATTATGTAAATGGACATTGCA CCAAGTATGAGCCCTGGCAGCTAATTGCATGGAGTG TCGTGTGGACCCTGCTGATAGTCTGGGGATATGAGTT TGTCTTCCAGCCAGAGA	
SH2B3	GTGGATTCCTAGAAGTGGCATTGCTCAGTCATAGA	4013
SKP1	GGACAACTGCATTATTGGCAAGCGCTAAGCAACATG GAGAAGCAGACATGTTTGTGAATCGCAAAGTGAAAT CTGATTCTCTCCAACTATGGATGAGTGAGA	4014
SLC12A2	TCAGCATTTTGTAGTTTTCAGCATATACGTCCTGTAT GTATTTTGTTAGATTTACGA	4015
SLC25A16	CCAGGCTTGGTGGTCCCAGCTACTTGAGAAGCTGAG TTAAGAGGATTGCCTGAGCCTAGGAGGTTGAGGCTT CAGCGAGCTGTGATCATGCCACTCTACTCCAGCCTG AATGACAGA	4016
SLC25A17	ATTTGTTCAAGTTGAAATTGTAAACCTATGCCAGAAC TTGCATGAAGAGATGA	4017
SMOX	CTGGGAAGACTGAGGCACAGTCATACAGCTAAATAG TGACAGAATGAGGATTGAATCCAAACATTTTACAGA CGGGAGGACTGAGTCATAGTCATACAACTAAATAAT AACAGA	4018
SNAP23	TATTGGAATATGACAGGGAAGATGAATTCACTATGA	4019
SNX24	AAGAATGTTCCTTTTGTGAAGAATGACTTAAGGAAG ATTCATGATGACTGAGTGTGCCCGTGTGGAACTTTAG GACATAGATGCACTCCTACAGA	4020
SNX7	AGTTTGCAAAGGAAGGAAAGGAGCAGAGACTTGAA TGAGCAGAAAATCATTTCAGGGCCTGTTCTCTATGTC CTTGCTATCCCTGTCTTCTGTAGCTATTCTGAAACCA TCAACAAAGGAGCACACCATTCCATCAGCAAAAGA	4021
SOCS6	AATCCACAAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCACACAC CTGTAATGCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAG AATCGCTTGAACCCGGGAGTCAGAGGTTGCAGTGAG CTGAGATGGCACCACCACACTCCAGCCTGGGCGACA	4022

	GA	
SOGA2	TTCAGCAGTGCAGAGAGAAGCCGTGAGGAGTTCCGG TGTGAAGAGAAAGAATCTGAAAATGGAATGCTCTTC CTCCCTCCCCTAAGTGGAAAATGTGAGGGGAACTTT TTAGA	4023
SORCS1	ATATCGCAGCACATTGCAAAGTCTCTGACACCTTTCC CTTTCCAGTGTCATTAAATGA	4024
SPIDR	GTATTCAGTAGAAGCAGATGAACAGCCAGATGAAGA GATGGATAGAGCAAGACATGGACATTATAAAGGAAT TCAATAGAAGCACATGAACGGCCAGATGAAGAGAT GGATAGA	4025
SPRYD7	GTGTGGTTGTACGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGAG AGGCTGAGCTGAGAGGATCTCTTGAGCCGGGGAGGT CAAGTCTCCTGTGAGCAGTGATCATCGTGCCGCTGC ACTCCAGCCTTGGCACCAGA	4026
SREK1	GGTGGCTGCACTCAACGAGTTTATGCAATGACTTTCT TGGATGTTTCTGAAGGAGGAGGATGTACAGAGA	4027
SSBP1	GAGGCGGATCTTGGTCAGTAATGCTTGCTCGCTGCTT GCTGCTCACCTCCTGCTGTGCAGCCAGGTTCCTAACA GGCCACAGAACTCTACTAGTCCTCAGCCCTGGAGGT TGGGGACTCTCCTCTAACTGGCTGTTCGTTATGCCTG AGA	4028
STRADB	AACTAGGCTTGGAAGAAGCCAAGAGAAGCTGCATG ACAAGGACCAGGACTGTGGAATAGGAGCAGCCTAGT GAATGTACTGCCCGCCACCAGACGCTGGCCCCCTGC TGATAGCTCTGACGACTGCTGCTGCTTTGTCCTTCAC TCCGTACTCCAGTTGGCCAAGCATAGGTCGCATGCC AGGGTCAAGGAGACTAAGGGAGA	4029
STXBP4	GTTTAACCATGGTTGGAAATGACAGA	4030
STXBP6	AATGTAAGCTCCATGAGGGAAAGTACTTTGTTGCTCT TCTTCTCCTCAGTATCCTCAGCGTTAGGACAATGCAG TGATATTGAATGA	4031

STXBP6	GTGGTCCCTGAGTTAAGAACATGCAATGGCACTCTC TCAAGGAGAGGAAGGAGCCAAAGAAGAAAGAGGTC CAAAGCAGAAAAGAGCAGACAGCTAAGA	4032
SUPT20H	TTGAAGACGATAATTCTAACTTCCTGTCAGTTGAAGA CGATAATTCTAACTTCCTGTCAGTTGAAGACGATAAT TCTAACTTCACACTTAATTAAAAGA	4033
TAF2	GAAGATGATCACCTTGCCAAGGAAGCATCATGTAAT ATATCAGCTCATCAGCAGGGAGTGAAGAGGAAGTCT GATACACCACTGGGGTCCCCACTAGAACCTGGTCAA ATACTGGAGAAGAATGAGGATAGCAGTAAAGTCAA ACTCAAAATCAGA	4034
TAF2	TTTTGAGATCCACCAAATATGTCATTGTTGCCAGTCT TCTTTCCCAAGATGTATGGATAGTTTTTAATGTCTCA TAAATATGA	4035
TARBP1	CCGATTTCAGCCTACCAATGTGAGGCCACTGAGTTG GAAAGAGATATGATCTTCGGTCTTTGCGATGCTGGCT GGGTCTGCTGCTACGCCGCTGCCTGTCTTAGTTCACA GAGGAAATAGTGGCTGTCAGGCTGGAATGCTCTCAA TTTCCAGTTGCCAGATGTATGGACTTACGCTATATGC TCAACCACACCTGAATTCATCCTCCCTGTCTTCCCTT TGTTACAAGAGA	4036
TASP1	CTTTGGACCTTCCTCTCCCTCTGGTTTCCTGACTTCTA TAAAAGAATAGTTGAACTAACTAGTGGCATACCTGT TCAGCATCATGACTGGTTTCCGAAACATGTTCCTCCA TAATGTTGAGAGCCGTGGTAGCGAAATGA	4037
TBCA	ATCCCGCTATCTGTCCTGTGATGCCATACTAGA	4038
TBL1XR1	ATTCCAGAATGAAGAAGATGCCTGTAGCCAACCTGT AGCTGACAACAAAAATGAGAAATACATTTTGCGCTG TCTGTTGAACCCAAGACCCTTTCAGA	4039
TCF4	GATTTGCCTCCAAGAAAAAATATATTTTATTGCCACA TTTTCTCAATTGATCCAGTAGAGTTCACAGACAATGA AAAGA	4040

TEKT4P2	TTGAAGAGATACCATTTGACATTTTAGAGATGGCTG CATGCAAACTCTTAAAACATTTGA	4041
TET1	AGATCATGCGTAATATTCCTGTTTCATGGGCCATAAG GACATGTGTTTAATTCATAAGGACATATGGATTCCAT TTGAAACAGGATCTCACACAGA	4042
TIAM1	ATACCAGAGAAGCGTGAACATATTGCTTTGAAATCT ACTTGCTCCTAGTAAAAAAGAGATTGTCTTTATTGGA AAATTCCCTCTGAGATTCCTGTGATGTGTGACCTGGT GGGGAATATTCCAGCCTGGGAACAGCTTAACATCTG GTGTCTGTATGAGTTACCCCTGAACTCACTGGAACAT TCAATGGAGGGTTTCCCTTTGTGTTGCCACAAATTTT ATTTCAGTGAAGATGTGCTGGTGAGAGTTTCAGCAA CGTTTTAGCCTGAACAGTGGAATTATAGA	4043
TJAP1	GAGTAAGATCTTCTGTCTCTGAAGCTTCTTAGGGGCA AGCTTTTTTACTGAAGGCCAAGCATTTAGGCACTATA GA	4044
TJP2	GGATTGGTGTCTCTATCATCCAGCTGGCCATTAAACA ACCAAAGCTTCATCATCCTAGATAACCTGTGAGCTCT CAGAGGAGACAGA	4045
TMEM214	CCATCCTAGATCTGAGATTTGCAACCTGGAAGTTCA AGA	4046
TMX3	GGAAGGTAATGAGAATTATAGTACTTTAATTTTCCA AGCTCTTGACCATGAATGTGTAGATTATTTTTCAGAA GGCGTAGATACAATGCAGTTATCAAATGCAGA	4047
TNRC6A	GATGGGAGAGAGAAGAGCATGAAAGAAGCGGTTGG GATTAGCCTTCTTCAGTAACATACCCTGGGGTCGTCC TTTGGAATTTCATGGTTATTGTGGTGTATGTGACCAC ATTTAGAGTGCACTGCCTCAGACCTGCCTTAAAGCTG TGTCATAGGATAAGA	4048
TRAF3	CACCAATACATTATTATGAAGTCAGTACAGAGAGAT TGGCATCTTAGTATTTTCTGAGGAAGAGAACAGCCA AAGA	4049

TRIM65	GCCCCAGGTCCCCTGGCACCGGTCCCAAGCACAGTT TGTCCACTGAGGAGGAAACTCTGGCAGA	4050
TSPAN7	GTCTATAGAAGAGGAGGGAAAAACACACCTAGGA	4051
TXNL4B	TTGTGGCGCGCGCCTGAGGTTCCAGCTACTCGGGAG GCTGAGGCGGGAGGATTGCTTGAGCCTGGGGAGTTG AGACCAGCCTGGGCAACATAGCGAAACCCCGCCTCA GAAAAAGAGAGGGAGAGAGGAAAGCAGTGGAGTTA TTGGTCAAAGA	4052
UBE2D3	GTGCTGTATAAACAGATGAGAGTGCCCCCACAGCAT TGTTATTAGA	4053
UBE2L3	AATGACCACCTGAGAAGGAGTGTGCTGTAACCTCTG AGAAGCACTGTGCTGTGATAGA	4054
UBN2	GATCACAACTTTTACAGATTTTTAAAATATTGGCCGG GCGCAGTGGCCCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGG GAGGCTGAGGCAGGAGATCAAGACCATCCTGGCTAA CACGATGAAATCCCGTCTCTACTGAAAATACACAAA ATTAGCCAGGCGTGGTGACACACACCTGTAGTCCCA GCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGGATCACCTAAA CCCGGGAGGTGGAGATTGCAGTAAGCCGAGATCGCG CCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGA	4055
UNC13B	GTCACTGGACCTATTTGGGCTGGGGAGAACAACAGA	4056
URGCP-MRPS24	GCTTTGGGGCAGTGGTCATTTCCGGGACCAGGCCTTT TCATTGCCAGCTGACTACCCAGCACTTTGAGCTCATG AATAGA	4057
UVRAG	GAACAAAGCCTGAGCCTCCAAGCCAGAAGCAAAGTT TGTATGCGTGGTTAGACAGGTTGTTTCTGATTGGAGA GAACCTGGAAAGAATTAAGCCAGTCACACACAGGTC CATCTCTGAAGCCCAGCCATCAGATCAGTCATCTGCT GGTCCTGGAGAGGAGTGAGTGGAGGACACAGAGAA ACTGCAGATGCTCCTTTCATGACCTTTTCTCCTGAGA AATGGAGTGGGGCATTTGTCTCCTGTGTGGGAACAT GGGAATGCAGA	4058

VDAC2	ACATGGCAGCCCCTAGCATGTGTATCCTAAGA	4059
WDR27	AGCTGCCCCTGGAGCAGAATATTCCCTGCTTGGTCCA AACCACAGAGA	4060
WDR90	CCTCCTGGCAAGGAGCAGAGCTGGCGGGAGGCGGCT TTGGGGAAGAATCTCTGTCCACAAAGA	4061
WHSC2	GCTTTCTGCGGGAGCAGTGGTGGCCCCGGCTTCTCAC CCTTCAGGTTTTCTTGCATCTGCGCACCGGTGGAAGA	4062
WNK1	GTTGTCCAACATGTGAGCATTTTCTGGCTGGGGAGA	4063
XRN2	CCATCAACAACTCTTAGCTGAAAGAGGGATAAGGCC CAAGCAAGGATAGAGAGA	4064
ZFP82	ATCTTTGTACATTATCCCTGTGTTGAAATGCAAATAG GACTTCCCTGGAACCAAATCTTCTATATCCCAGAACT TCTTGTATCAACAAAGTAAGATGGTTGATACAGTGC CCAAATAGA	4065
ZMIZ2	GGGCACAGGGTCAAGGATACCAGACCTGGAGACTG GAAGTCTTTTCAGAGAGACTGTCCTCAGAGAGGAGA CCAGAGGCATGAGTTCGGGTCGGCAGGAAATCCCCC TGTGCAGTGAAGA	4066
ZNF138	GCCTCTGGAAGAGCAGGACCTCTCCCAGACTGTGAT TGGGAGGAGTTTGGGATGGTTACAGA	4067
ZNF208	GCTTCTGGAAGACAAAGACCTCTCACAGACTGTGGC TGGGAGGAGTTTGGGATGGTTACAGA	4068
ZNF212	GAGGATGTATTTAAGCTTTTGTCTCATGTGTTCCATG ATGAATTAACTGACTTGAGTAACTAGA	4069
ZNF280D	AAATCAAGAAGTTTTAATATTTGAGCAGTGCTTATG GAGGTTTTAAAGAGAATATATTCCTCAAAATTCTAAT TACTTCTGTGATTTTACTGCCTCCAGA	4070
ZNF350	AGTCTTGCTCTGTGCCCAGGCTGGAGCGCAATGGTG TGAACTTGGCTCACCGCAACCTCCACCTCCTGGATTC AAGCGATTCTTGTGCCTATCCCCAACACCAGCACCAT ACCTGGCACACGGTGATCATTCAGTAAGA	4071
ZNF37BP	AGTCAAGAACAGACACTGAGTCGCTTGAGGACTCAG	4072

	GCAGGTGTTTGCTGCATTGACAACAGA	
ZNF426	CTACTCAGGAGGCTGAAGCAGGAGAGTTGCTTGAAC CTGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCAC CAGTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGA	4073
ZNF618	AAACTGCAAGTCCCCTGATTTCCAACCCTTTCCCTCT CCTACAGA	4074
ZNF680	GCAGAACTGGCCGTGAACTGTGGCTCAGGGAGCTGG AACTGAGTCATCGAACTGCTTCAGAAACCACAGTAA AGGACAAGGTCTGCAGGCCTGCCTGCGTGGCTATAA ATGGCTGTCTTCCTCCAGGCCTCTGGAAGGGCACGG TCTCTCCCAGACTGTGGCTGGGAGGAGTTTGGGATG ATTAGAGA	4075
ZNF730	GCCTCTGAAAAGGCAGGACCTCTTCCAGACTTTGGC TGGGAAGAGTTTTGGATGGTTTCAGA	4076
ZNF777	GCCTCACTACTTCCTCATTCCCCATGTCGGAAACCCC AGGGTGGAACCCAGACCACCTGAGCACACCTGCTGC AATGGACTGCTGCCCACTCCTAGGAGTGGTTGAATT GCCTGCCTTCACCTGCCTCGATGTCTCGCTCTGCTTA TAGCAGAAGCCAGGCCAGAATACCCAGAAGCCCGTT CAGCCTCTACAGCAGGGGCCGGGCACATAGAAGATG TTTCCAAGTCAAACATACATATACCATACTGACTCAT TGATATGAGTCTGCAATGCAACTGTTATCAAAGA	4077
ZNF804A	CTCTCTGTGTCAGATTTGACCTTGGAAGATCACAGAG GAAAAGCGAGAAGGA	4078
ZNF836	TGCCTAAATGAAGACGTATGGGTCTTTTACTGTTTTT TGCTGTTACAAAGAATGTCACCGTGGCTGCCTGTATG CATGCTATCTTTACCACAGATGTCTGAAGTTTCCTCC AGGTTGGGCAGTTTAAAGA	4079
ZSCAN25	GCTCTGGGTGATCTGGTTTCTGTCTGCCTCTGCCACC TCTTCTGGTGCAGCTCTGCTCGTCACTGCTGAAGCCA CACTGGGATATGGCTTGTTCTTGGACACCCAGA	4080

Результаты: Для некоторых генов, где значения для модификации сплайсинга можно было признать статистически незначимыми, значения в этих случаях вызывали

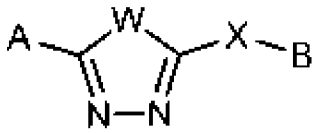
ручное исследование данных RNAseq для вероятности включения выработки iExon. Те события, которые продемонстрировали качественные считывания для подтверждения включения iExon, впоследствии проверяли с помощью конечной точки ПЦР. Как показано в настоящем документе, наличие iExon было продемонстрировано и подтверждено для множества целей.

Понятно, что, хотя конкретные аспекты изобретения были описаны в данном документе с целью иллюстрации, изобретение, описанное в данном документе, не должно быть ограничено в объеме конкретными раскрытыми в данном документе аспектами. Эти аспекты предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения. Предполагается, что любые эквивалентные аспекты находятся в пределах объема данного изобретения. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые показаны и описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания, причем эта модификация также должна входить в объем настоящего изобретения.

Все ссылки, цитированные в данном документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент специально и отдельно указывались для включения в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модификации сплайсинга РНК для того, чтобы получить зрелый мРНК-транскрипт, имеющий iExon, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит в 5'-3' порядке: первый 5'-сайт сплайсинга, первую точку ветвления, первый 3'-сайт сплайсинга, интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), вторую точку ветвления и второй 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, $CH(C_{1\text{-}4}алкил)$, $C(C_{1\text{-}4}алкил)_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или $C_{9\text{-}10}$циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом $C_{9\text{-}10}$циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-}

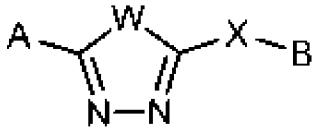
$_4$алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

2. Способ модификации сплайсинга РНК для модулирования количества зрелого мРНК-транскрипта, получаемого посредством пре-мРНК-транскрипта, причем способ включает введение пре-мРНК-транскрипта в контакт с соединением формулы (I) или его формой, причем пре-мРНК-транскрипт содержит два экзона и интрон, причем первый экзон находится впереди интрона, а второй экзон находится позади интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность РНК, содержащую в 5'-3' порядке: интронный элемент распознавания для модификатора сплайсинга (iREMS), точку ветвления и 3'-сайт сплайсинга, причем iREMS содержит последовательность РНК GAgurngn, где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом формула (I) представляет собой:



(I)

или его форму, причем

W представляет CH=CH или S;

X представляет CH_2, CH(C_{1-4}алкил), C(C_{1-4}алкил)$_2$, CH=CH, O, NR_5 или связь;

A представляет арил, гетероарил, гетероциклил или C_{9-10}циклоалкил,

причем арил выбирают из фенила и нафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_1,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую

систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2, и

при этом C_{9-10}циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, необязательно замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_2;

B представляет гетероциклил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, независимо выбираемых из N, O или S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбирают из R_4;

R_1 представляет галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, гетероциклил-C_{1-4}алкокси, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр фенила, гетероарила или гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_2 представляет галоген, гидроксил, циано, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{2-4}алкенил, C_{3-7}циклоалкил или гетероциклил-C_{1-4}алкил,

причем гетероциклил представляет собой насыщенную или частично

ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомных кольцевых элемента, выбираемых из N, O и S, и

при этом каждый экземпляр гетероциклила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбирают из R_3;

R_3 представляет галоген, гидроксил, нитро, оксо, гидроксил-имино, C_{1-4}алкил, гало-C_{1-4}алкил, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино, амино-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкил, амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил, C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил-амино, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гидроксил-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил-карбонил, C_{1-4}алкокси, гало-C_{1-4}алкокси, амино-C_{1-4}алкокси, гидроксил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-амино-C_{1-4}алкокси (C_{1-4}алкил)$_2$-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкокси-карбонил, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино, C_{1-4}алкокси-карбонил-амино-C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенил, C_{2-4}алкенил-амино-карбонил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-4}алкокси, C_{3-7}циклоалкенил, гетероарил, гетероарил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино, гетероарил-C_{1-4}алкил-амино-карбонил-C_{1-4}алкил, гетероарил-C_{1-4}алкил-карбонил-амино-C_{1-4}алкил, гетероциклил, гетероциклил-C_{1-4}алкил, фенил или фенил-C_{1-4}алкокси;

R_4 независимо выбирают из галогена, C_{1-4}алкила, гидроксил-C_{1-4}алкила, амино, C_{1-4}алкил-амино (C_{1-4}алкил)$_2$-амино или гидроксил-C_{1-4}алкил-амино; а

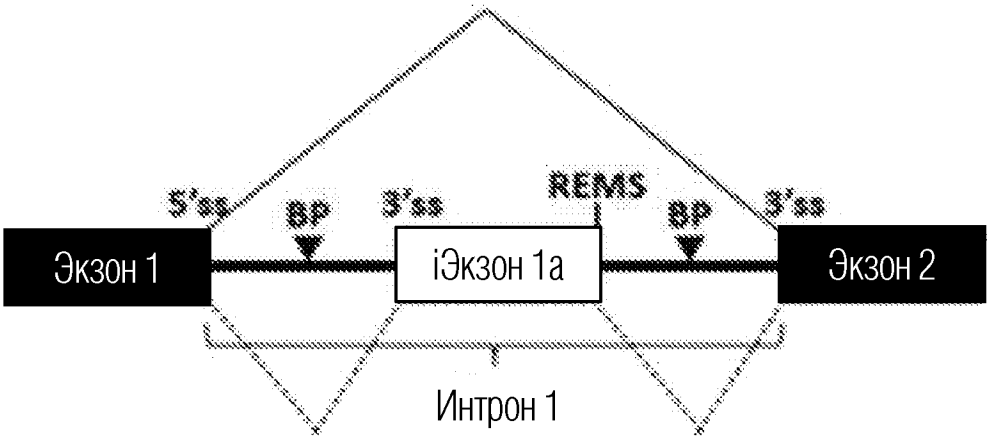
R_5 представляет водород, C_{1-4}алкил или гидроксил-C_{1-4}алкил;

причем форму соединения выбирают из группы, состоящей из формы его пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

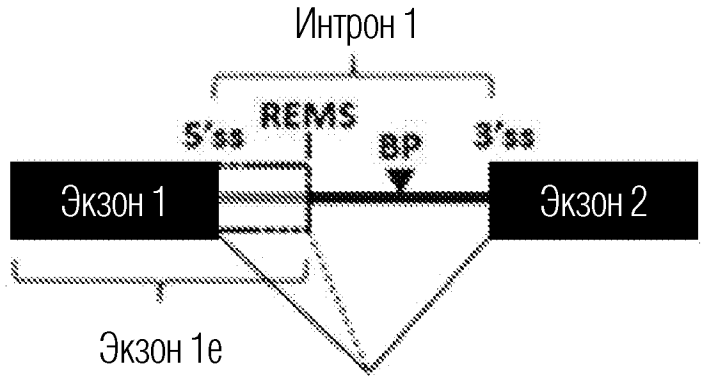
3. Способ по п. 1 или 2, причем iREMS содержит последовательность РНК GAguragu, и при этом r представляет аденин или гуанин.

4. Способ по п. 1 или 2, причем iREMS содержит последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид, и при этом последовательность РНК NNGAgurngn (SEQ ID NO: 1) выбирают из группы, состоящей из ANGAgurngn (SEQ ID NO: 4), CNGAgurngn (SEQ ID NO: 5), GNGAgurngn (SEQ ID NO: 6), UNGAgurngn (SEQ ID NO: 7), NAGAgurngn (SEQ ID NO: 8), NCGAgurngn (SEQ ID NO: 9), NGGAgurngn (SEQ ID NO: 10), NUGAgurngn (SEQ ID NO: 11), AAGAgurngn (SEQ ID NO: 12), ACGAgurngn (SEQ ID NO: 13), AGGAgurngn (SEQ ID NO: 14), AUGAgurngn (SEQ ID NO: 15), CAGAgurngn (SEQ ID NO: 16), CCGAgurngn (SEQ ID NO: 17), CGGAgurngn (SEQ ID NO: 18), CUGAgurngn (SEQ ID NO: 19), GAGAgurngn (SEQ ID NO: 20), GCGAgurngn (SEQ ID NO: 21), GGGAgurngn (SEQ ID NO: 22), GUGAgurngn (SEQ ID NO: 23), UAGAgurngn (SEQ ID NO: 24), UCGAgurngn (SEQ ID NO: 25), UGGAgurngn (SEQ ID NO: 52), и UUGAgurngn (SEQ ID NO: 53), где r представляет аденин или гуанин, а n или N представляет любой нуклеотид.

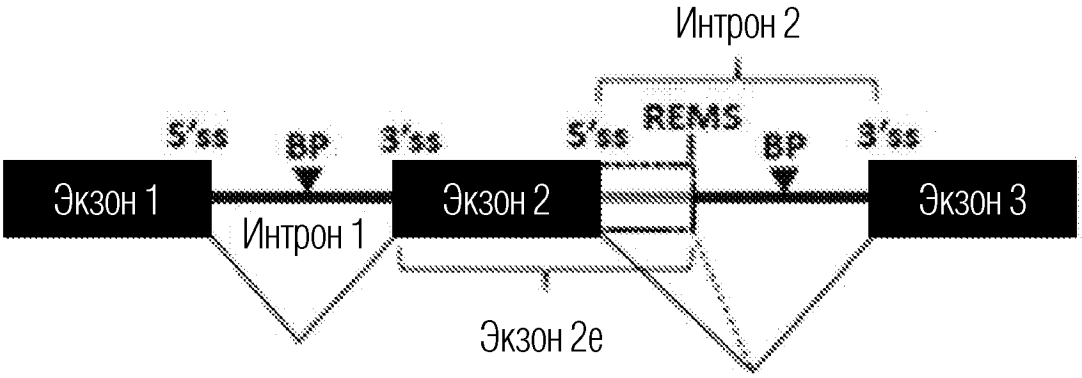
5. Способ по п. 1 или 2, причем iREMS содержит последовательность РНК NNGAguragu (SEQ ID NO: 2), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид, и при этом последовательность РНК NNGAguragu (SEQ ID NO: 2) выбирают из группы, состоящей из ANGAguragu (SEQ ID NO: 28), CNGAguragu (SEQ ID NO: 29), GNGAguragu (SEQ ID NO: 30), UNGAguragu (SEQ ID NO: 31), NAGAguragu (SEQ ID NO: 32), NCGAguragu (SEQ ID NO: 33), NGGAguragu (SEQ ID NO: 34), NUGAguragu (SEQ ID NO: 35), AAGAguragu (SEQ ID NO: 36), ACGAguragu (SEQ ID NO: 37), AGGAguragu (SEQ ID NO: 38), AUGAguragu (SEQ ID NO: 39), CAGAguragu (SEQ ID NO: 40), CCGAguragu (SEQ ID NO: 41), CGGAguragu (SEQ ID NO: 42), CUGAguragu (SEQ ID NO: 43), GAGAguragu (SEQ ID NO: 44), GCGAguragu (SEQ ID NO: 45), GGGAguragu (SEQ ID NO: 46), GUGAguragu (SEQ ID NO: 47), UAGAguragu (SEQ ID NO: 48), UCGAguragu (SEQ ID NO: 49), UGGAguragu (SEQ ID NO: 489) и UUGAguragu (SEQ ID NO: 508), где r представляет аденин или гуанин, а n представляет любой нуклеотид.



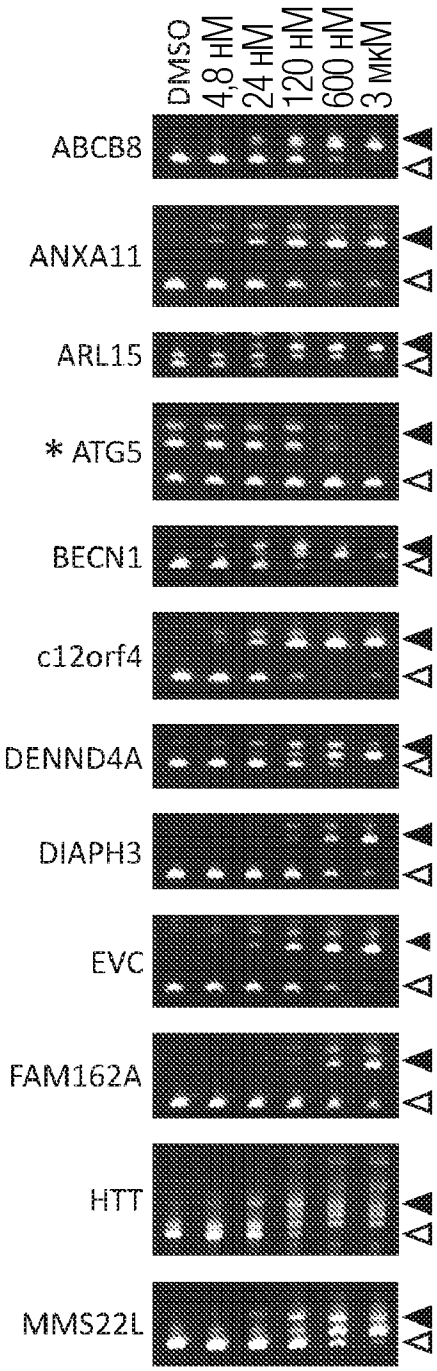
ФИГ. 1A



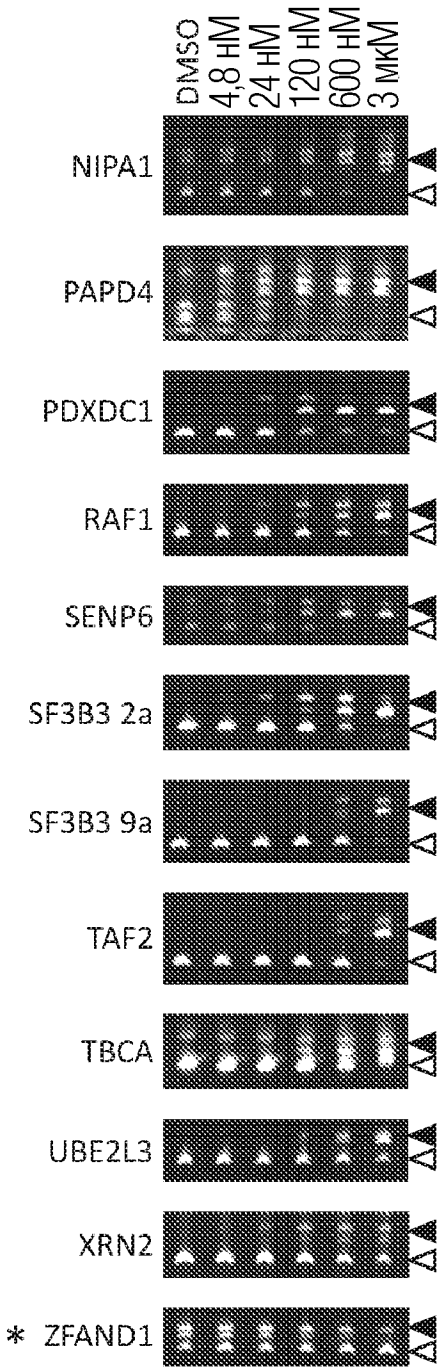
ФИГ. 1B



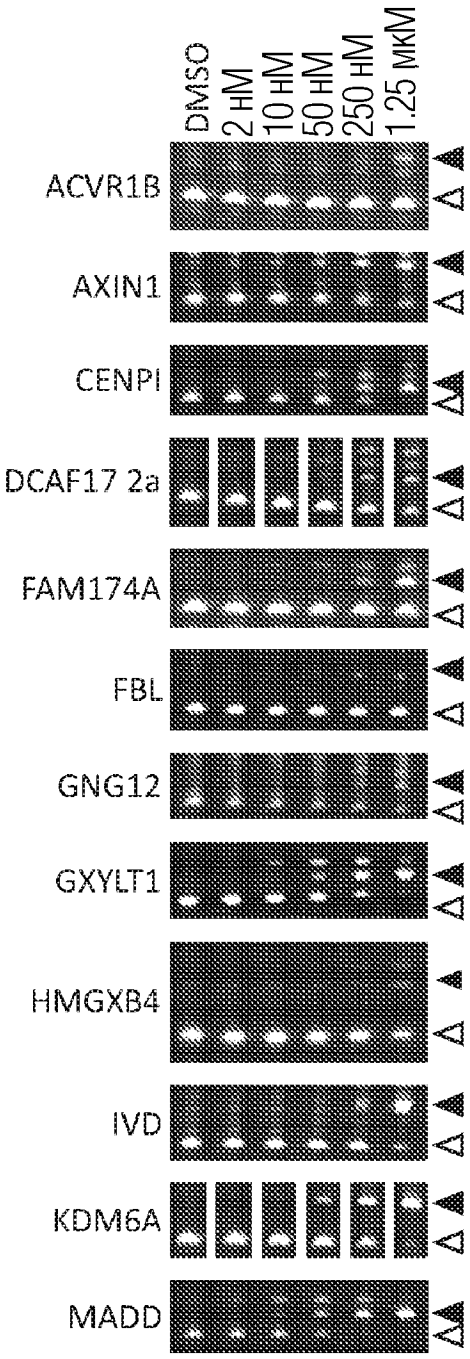
ФИГ. 1C


DMSO
4,8 нМ
24 нМ
120 нМ
600 нМ
3 мкМ
ABCB8
ANXA11
ARL15
* ATG5
BECN1
c12orf4
DENND4A
DIAPH3
EVC
FAM162A
HTT
MMS22L

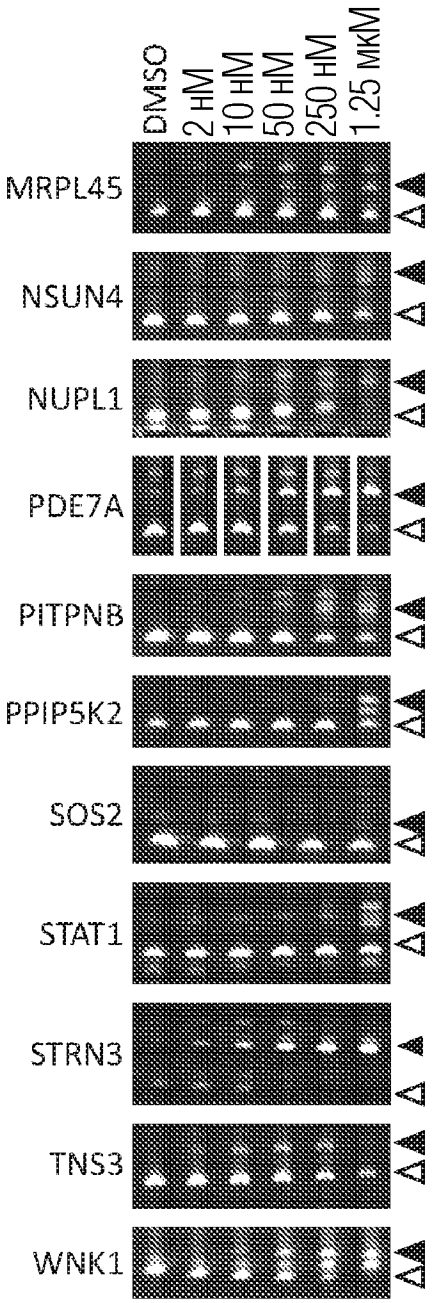
ФИГ. 2А


DMSO
4,8 нМ
24 нМ
120 нМ
600 нМ
3 мкМ
NIPA1
PAPD4
PDXDC1
RAF1
SENP6
SF3B3 2a
SF3B3 9a
TAF2
TBCA
UBE2L3
XRN2
* ZFAND1

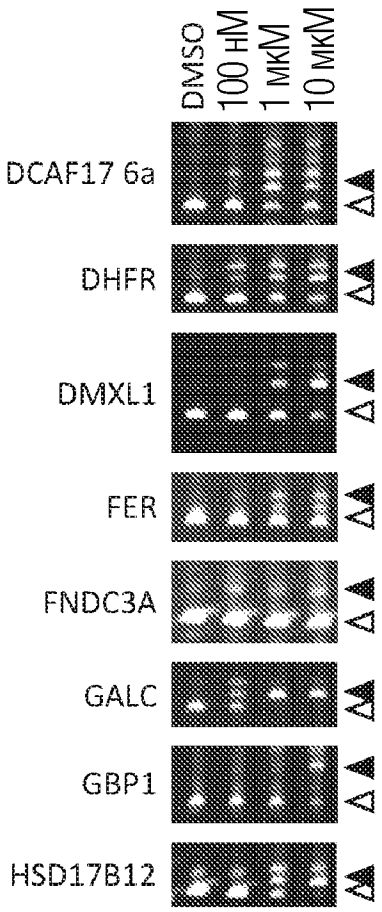
ФИГ. 2В


DMSO
2 нМ
10 нМ
50 нМ
250 нМ
1.25 мкМ
ACVR1B
AXIN1
CENPI
DCAF17 2a
FAM174A
FBL
GNG12
GXYLT1
HMGXB4
IVD
KDM6A
MADD

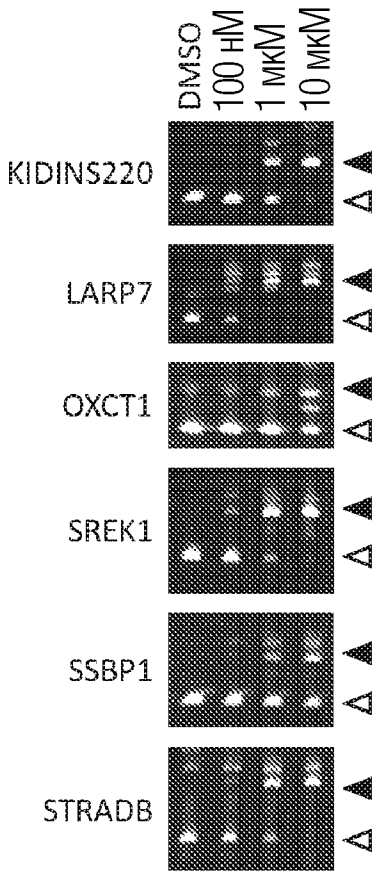
ФИГ. 3A


DMSO
2 нМ
10 нМ
50 нМ
250 нМ
1.25 мкМ
MRPL45
NSUN4
NUPL1
PDE7A
PITPNB
PPIP5K2
SOS2
STAT1
STRN3
TNS3
WNK1

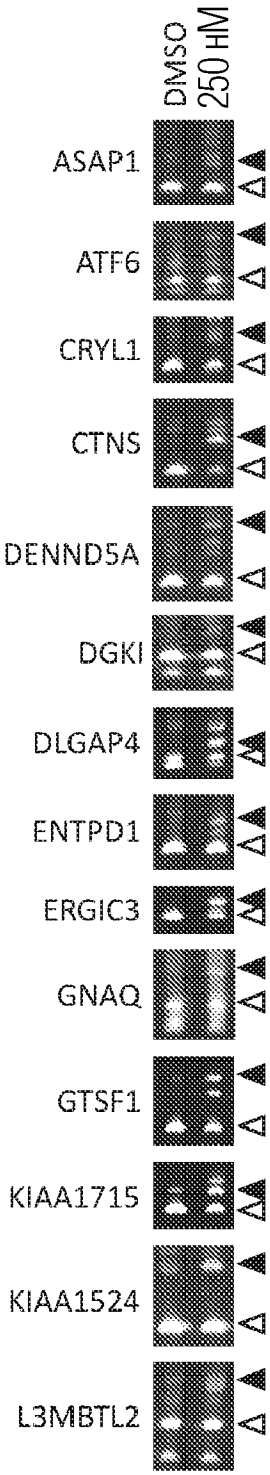
ФИГ. 3B


DMSO
100 нМ
1 мкМ
10 мкМ
DCAF17 6a
DHFR
DMXL1
FER
FNDC3A
GALC
GBP1
HSD17B12

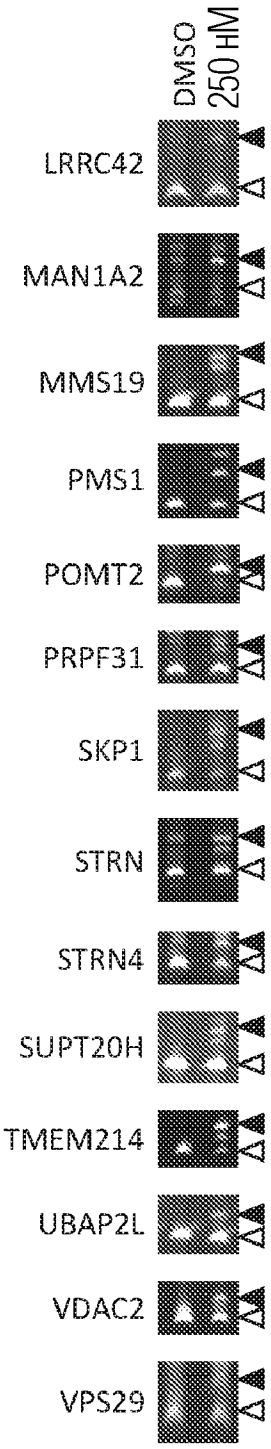
ФИГ. 4A


DMSO
100 нМ
1 мкМ
10 мкМ
KIDINS220
LARP7
OXCT1
SREK1
SSBP1
STRADB

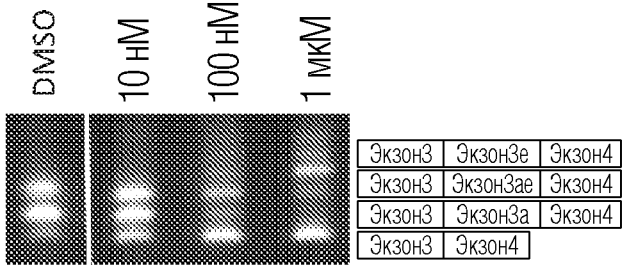
ФИГ. 4B


DMSO
250 нМ
ASAP1
ATF6
CRYL1
CTNS
DENND5A
DGKI
DLGAP4
ENTPD1
ERGIC3
GNAQ
GTSF1
KIAA1715
KIAA1524
L3MBTL2

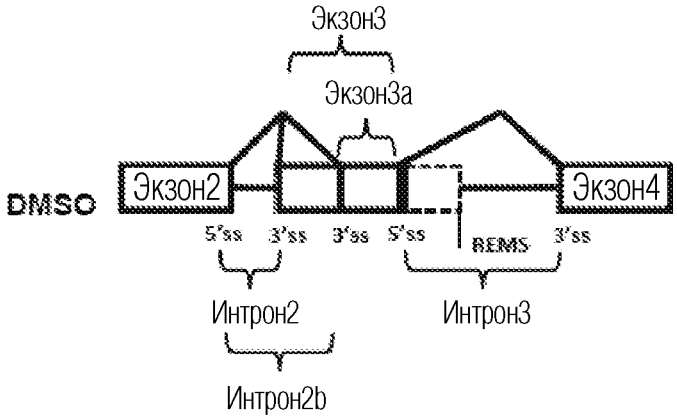
ФИГ. 5A


DMSO
250 нМ
LRRC42
MAN1A2
MMS19
PMS1
POMT2
PRPF31
SKP1
STRN
STRN4
SUPT20H
TMEM214
UBAP2L
VDAC2
VPS29

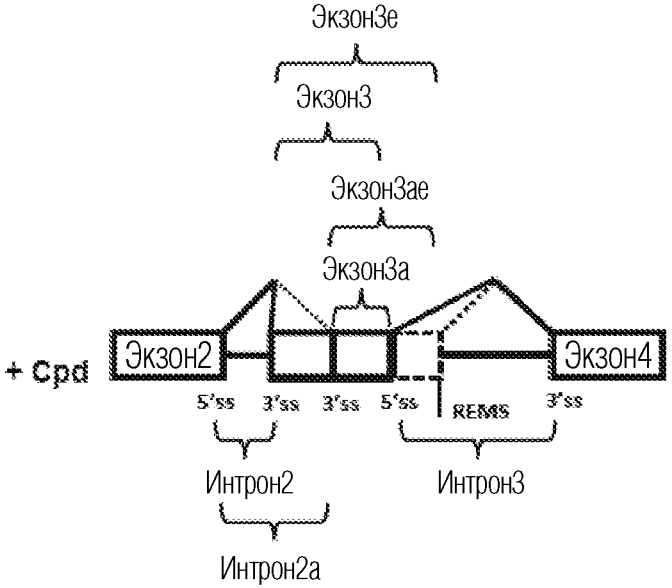
ФИГ. 5B



ФИГ. 6A



ФИГ. 6B



ФИГ. 6C