(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292470 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.15

(22) Дата подачи заявки
2021.02.28

(51) Int. Cl. ***C07D 403/14*** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

(31) **62/983,537; 63/007,134; 63/040,474; 63/072,781; 63/126,491**
(32) **2020.02.28; 2020.04.08; 2020.06.17; 2020.08.31; 2020.12.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/020173**
(87) **WO 2021/174176 2021.09.02**

(71) Заявитель:
РЕМИКС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Рейнолдс Доминик, Силер Майкл Уокер, Агравал Анант А., Вайанкур Фредерик, Хоппер Аллен Т., Смит Питер (US)

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

(57) В настоящем изобретении описаны соединения и связанные с ними композиции, которые, среди прочего, обеспечивают модулирование сплайсинга нуклеиновых кислот, например сплайсинга pre-mRNA, а также способы их применения.

202292470 A1

202292470 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575495EA/055

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет в отношении заявки на патент США № 62/983537, поданной 28 февраля 2020 года; заявки на патент США № 63/007134, поданной 8 апреля 2020 года; заявки на патент США № 63/040474, поданной 17 июня 2020 года; заявки на патент США № 63/072781, поданной 31 августа 2020 года; и заявки на патент США № 63/126491, поданной 16 декабря 2020 года. Раскрытие каждой из вышеуказанных заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

Альтернативный сплайсинг является основным источником белкового разнообразия у высших эукариот, и часто он контролируется специфическим в отношении ткани или специфическим в отношении стадии развития образом. Связанные с заболеваниями схемы альтернативного сплайсинга в pre-mRNA часто приписываются изменениям в сигналах от сайта сплайсинга или в мотивах последовательностей и регуляторных факторах сплайсинга (Faustino and Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37). Современные виды терапии, обеспечивающие модулирование экспрессии РНК, включают целенаправленное воздействие на олигонуклеотиды и генную терапию; однако каждый из таких способов воздействия имеет собственные недостатки, как это представлено в настоящее время. Как таковая существует необходимость в новых технологиях для модулирования экспрессии РНК, в том числе в разработке низкомолекулярных соединений, которые направляют сплайсинг.

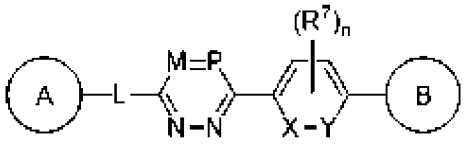
Сущность изобретения

В настоящем изобретении описаны соединения и связанные с ними композиции, которые, среди прочего, обеспечивают модулирование сплайсинга нуклеиновых кислот, например сплайсинга pre-mRNA, а также способы их применения. В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения формулы (I) (например, соединение формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры или стереоизомеры. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения соединений по настоящему изобретению (например, соединений формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, таутомеров, стереоизомеров) и композиций на их основе, например, для целенаправленного воздействия, и в ряде вариантов осуществления связывания или образования комплекса с, на нуклеиновую кислоту (например, pre-mRNA или компонентом на основе нуклеиновой кислоты малого ядерного рибонуклеопротеина (snRNP) или сплайсосомы), белок (например, белковый компонент snRNP или сплайсосомы, например член механизма сплайсинга, например один или несколько из snRNP U1, U2, U4, U5, U6,

U11, U12, U4atac, U6atac), или их комбинацию. В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для изменения композиции или структуры нуклеиновой кислоты (например, pre-mRNA или mRNA (например, pre-mRNA и mRNA, которая происходит из pre-mRNA), например, путем обеспечения повышения или понижения частоты сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления повышение или понижение частоты сплайсинга приводит к модулированию уровня вырабатываемого продукта гена (например, РНК или белка).

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для предупреждения и/или лечения заболевания, нарушения или состояния, например заболевания, нарушения или состояния, связанного со сплайсингом, например альтернативным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры) и композиции на их основе являются применимыми для предупреждения и/или лечения пролиферативного заболевания, нарушения или состояния (например, заболевания, нарушения или состояния, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например рака или доброкачественного новообразования) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры) и композиции на их основе являются применимыми для предупреждения и/или лечения заболевания, нарушения или состояния, отличного от пролиферативного. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры) и композиции на их основе являются применимыми для предупреждения и/или лечения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания у субъекта.

В одном аспекте, в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I),



(I), или их фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат,

таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-

C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O)$_x$-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4; каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}); каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -N$R^B$$R^C$, -N$R^B$C(O)$R^D$, -$NO_2$, -C(O)N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$, -C(O)O$R^D$, -S$R^E$ или -S(O)$_x$$R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12}; каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$ или -C(O)OR^D; R^{5a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -OR^F; R^{5b} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или C(O)R^D; каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, NR^BC(O)R^D, -C(O)N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$ или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -N$R^B$$R^C$, -N$R^B$C(O)$R^D$, -$NO_2$, -C(O)N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$, -C(O)O$R^D$, -S$R^E$ или -S(O)$_x$$R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11}; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)$_x$$R^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A; или R^B и

R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10}; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил или галоген; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) (например, соединение формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, включают эффективное количество (например, терапевтически эффективное количество) соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы модулирования сплайсинга, например сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, например pre-mRNA) с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в модулировании сплайсинга, например сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, например pre-mRNA) с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера. Модуляция сплайсинга может предусматривать влияние на любую стадию, вовлеченную в сплайсинг, и может предусматривать событие до или после события сплайсинга. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) связывается с мишенью, например нуклеиновой кислотой-мишенью (например, ДНК или РНК, например РНК-предшественником, например pre-mRNA), белком-мишенью или их комбинацией (например, snRNP и pre-mRNA). Мишень может предусматривать сайт сплайсинга в pre-mRNA или компонент механизма сплайсинга, такой как snRNP U1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, ДНК или РНК, например РНК-предшественника, например pre-mRNA), белка-мишени или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) обеспечивает

повышение или понижение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например РНК-предшественнике, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5% или больше (например, приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% или больше) относительно эталона (например, при отсутствии соединения формулы (I), например, в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани). В некоторых вариантах осуществления присутствие соединения формулы (I) приводит к повышению или понижению частоты транскрипции нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК) на приблизительно 0,5% или больше (например, приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% или больше) относительно эталона (например, при отсутствии соединения формулы (I), например, в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения и/или лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта путем введения соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение влечет за собой нежелательный или аберрантный сплайсинг. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, отличного от пролиферативного. В еще других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы обеспечения регуляции со снижением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы обеспечения регуляции с увеличением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы обеспечения изменения изоформы белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h))) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. Другой аспект настоящего изобретения относится к способам подавления активности белка-мишени в биологическом образце или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) в биологический образец, в клетку или субъекту предусматривает подавление роста клеток или индукцию гибели клеток.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в предупреждении и/или лечении заболевания, нарушения или состояния у субъекта путем введения соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение влечет за собой нежелательный или аберрантный сплайсинг. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, отличного от пролиферативного. В еще других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в лечении и/или предупреждении неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в обеспечении регуляции со снижением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в обеспечении регуляции с увеличением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в обеспечении изменения

изоформы белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h))) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям для применения в подавлении активности белка-мишени в биологическом образце или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) в биологический образец, в клетку или субъекту предусматривает подавление роста клеток или индукцию гибели клеток.

В другом аспекте в настоящем изобретении описаны наборы, содержащие контейнер с соединением формулы (I) (например, соединением формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) или (I-h)) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или фармацевтической композицией на его основе. В определенных вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно включают инструкции для введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или фармацевтической композиции на его основе.

Во всех без исключения аспектах настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления соединение, нуклеиновая кислота-мишень (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белок-мишень, описанные в данном документе, представляют собой соединение, нуклеиновую кислоту-мишень (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белок-мишень, отличные от соединения, нуклеиновой кислоты-мишени (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белка-мишени, описанных в любом из патента США № 8729263, публикации заявки на патент США № 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917 и WO 2019/199972. В некоторых вариантах осуществления соединение, нуклеиновая кислота-мишень (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белок-мишень, описанные в данном документе, представляют собой соединение, нуклеиновую кислоту-мишень (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белок-мишень, описанные в любом из патента США № 8729263, публикации заявки на патент США № 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917 и WO 2019/199972, каждое из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в данном документе. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из **подробного описания**, **примеров** и **формулы изобретения**.

Подробное описание

Выбранные химические определения

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны

более подробно ниже. Химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версии CAS, форзац *Handbook of Chemistry and Physics*, 75-е изд., и конкретные функциональные группы в общем определены, как в ней описано. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Сокращения, применяемые в данном документе, имеют их традиционное значение в областях химии и биологии. Химические структуры и формулы, указанные в данном документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

Если приведен диапазон значений, подразумевается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в рамках диапазона. Например, подразумевается, что "C_1-C_6алкил" охватывает C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_1-C_6-, C_1-C_5-, C_1-C_4-, C_1-C_3-, C_1-C_2-, C_2-C_6-, C_2-C_5-, C_2-C_4-, C_2-C_3-, C_3-C_6-, C_3-C_5-, C_3-C_4-, C_4-C_6-, C_4-C_5- и C_{5-6}алкил.

Подразумевается, что следующие термины имеют значение, представленное вместе с ними ниже, и применяются при понимании описания и подразумеваемого объема настоящего изобретения.

Применяемый в данном документе "алкил" относится к радикалу, представляющему собой насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 24 атомов углерода ("C_1-C_{24}алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-12 атомов углерода ("C_1-C_{12}алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-8 атомов углерода ("C_1-C_8алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода ("C_1-C_6алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C_2-C_6алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C_1алкил"). Примеры C_1-C_6алкильных групп включают метил (C_1), этил (C_2), н-пропил (C_3), изопропил (C_3), н-бутил (C_4), трет-бутил (C_4), втор-бутил (C_4), изобутил (C_4), н-пентил (C_5), 3-пентанил (C_5), амил (C_5), неопентил (C_5), 3-метил-2-бутанил (C_5), третичный амил (C_5) и н-гексил (C_6). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C_7), н-октил (C_8) и т. п. В каждом случае алкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкил") или замещена ("замещенный алкил") одним или несколькими заместителями; например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой незамещенный C_1-C_{10}алкил (например, $-CH_3$). В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C_1-C_6алкил.

Применяемый в данном документе "алкенил" относится к радикалу,

представляющему собой углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 24 атомов углерода, одну или несколько углерод-углеродных двойных связей и не содержащему тройных связей ("C_2-C_{24}алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("C_2-C_{10}алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C_2-C_8алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C_2-C_6алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("C_2алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C_2-C_4алкенильных групп включают этенил (C_2), 1-пропенил (C_3), 2-пропенил (C_3), 1-бутенил (C_4), 2-бутенил (C_4), бутадиенил (C_4) и т. п. Примеры C_2-C_6алкенильных групп включают вышеуказанные C_{2-4}алкенильные группы, а также пентенил (C_5), пентадиенил (C_5), гексенил (C_6) и т. п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C_7), октенил (C_8), октатриенил (C_8) и т. п. В каждом случае алкенильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкенил") или замещена ("замещенный алкенил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C_1-C_{10}алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C_2-C_6алкенил.

Применяемый в данном документе термин "алкинил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 24 атомов углерода, одну или несколько углерод-углеродных тройных связей ("C_2-C_{24}алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("C_2-C_{10}алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C_2-C_8алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C_2-C_6алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2 атома углерода ("C_2алкинил"). Одна или несколько углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутиниле) или концевыми (такими как в 1-бутиниле). Примеры C_2-C_4алкинильных групп включают этинил (C_2), 1-пропинил (C_3), 2-пропинил (C_3), 1-бутинил (C_4), 2-бутинил (C_4) и т. п. В каждом случае алкинильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкинил") или замещена ("замещенный алкинил") одним или несколькими заместителями, например , для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой незамещенный C_{2-10}алкинил. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой замещенный C_{2-6}алкинил.

Применяемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к нециклической устойчивой прямой или разветвленной цепи или их комбинации,

включающей по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один атом галогена, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I. Атом(ы) галогена F, Cl, Br и I могут находиться в любом положении галогеналкильной группы. Иллюстративные галогеналкильные группы включают без ограничения $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$ и $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$. В каждом случае галогеналкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный галогеналкил") или замещена ("замещенный галогеналкил") одним или несколькими заместителями, например , для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

Применяемый в данном документе термин "гетероалкил" относится к нециклической устойчивой прямой или разветвленной цепи или их комбинации, включающей по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и где атомы азота и серы необязательно могут быть окисленными, а гетероатом, представляющий собой азот, необязательно может быть кватернизированным. Гетероатом(ы) O, N, P, S и Si могут находиться в любом положении гетероалкильной группы. Иллюстративные гетероалкильные группы включают без ограничения $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$ и $-O-CH_2-CH_3$. Друг за другом могут следовать не более двух или трех гетероатомов, как, например, в $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Где изложен "гетероалкил" с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ или т. п., будет понятно, что термины гетероалкил и $-CH_2O$ или $-NR^CR^D$ не являются избыточными или обоюдно исключающими. Наоборот, конкретные гетероалкильные группы изложены для большей ясности. Таким образом, термин "гетероалкил" не следует интерпретировать в данном документе как исключающий конкретные гетероалкильные группы, такие как $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ или т. п. В каждом случае гетероалкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероалкил") или замещена ("замещенный гетероалкил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

Применяемый в данном документе "арил" относится к радикалу, представляющему собой моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую или трициклическую) 4n+2 ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6, 10 или 14 общих π-электронов в циклической матрице), содержащему 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов, предусмотренных в ароматической кольцевой системе ("C_6-C_{14}арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит шесть атомов углерода в кольце ("C_6арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце ("C_{10}арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит четырнадцать атомов углерода в кольце ("C_{14}арил"; например, антрацил).

Арильная группа может быть описана как, например, C_6-C_{10}-членный арил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. В каждом случае арильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный арил") или замещена ("замещенный арил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C_6-C_{14}арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C_6-C_{14}арил.

Применяемый в данном документе "гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую 4n+2 ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6 или 10 общих π-электронов в циклической матрице), содержащему атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, предусмотренные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероарил" также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо в арильном, либо гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца обозначает число членов кольца в конденсированной (арил/гетероарил) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, где одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и т. п.), точка присоединения может находиться в любом из двух колец, т. е. либо кольце с гетероатомом (например, 2-индолил), либо кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например, 6-10-членный гетероарил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. В каждом случае гетероарильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероарил") или замещена ("замещенный гетероарил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие четыре гетероатома, включают без ограничения тетразолил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие один

гетероатом, включают без ограничения пиридинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие три или четыре гетероатома, включают без ограничения триазинил и тетразинил соответственно. Иллюстративные 7-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные 5,6-бициклические гетероарильные группы включают без ограничения индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают без ограничения нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Другие иллюстративные гетероарильные группы включают гем и производные гема.

Применяемый в данном документе "циклоалкил" относится к радикалу, представляющему собой неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C_3-C_{10}циклоалкил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-8 атомов углерода в кольце ("C_3-C_8циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C_3-C_6циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C_3-C_6циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 5-10 атомов углерода в кольце ("C_5-C_{10}циклоалкил"). Циклоалкильная группа может быть описана как, например, C_4-C_7-членный циклоалкил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Иллюстративные C_3-C_6циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил (C_3), циклопропенил (C_3), циклобутил (C_4), циклобутенил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентенил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогексадиенил (C_6) и т. п. Иллюстративные C_3-C_8 циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C_3-C_6циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7), циклогептенил (C_7), циклогептадиенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), циклооктенил (C_8), кубанил (C_8), бицикло[1.1.1]пентанил (C_5), бицикло[2.2.2]октанил (C_8), бицикло[2.1.1]гексанил (C_6), бицикло[3.1.1]гептанил (C_7) и т. п. Иллюстративные C_3-C_{10} циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C_3-C_8циклоалкильные группы, а также циклононил (C_9), циклононенил (C_9), циклодецил (C_{10}), циклодеценил (C_{10}), октагидро-1*H*-инденил (C_9), декагидронафталинил (C_{10}), спиро[4.5]деканил (C_{10}) и т. п. Как иллюстрируют вышеуказанные примеры в определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является либо моноциклической ("моноциклический циклоалкил"), либо содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему, такую как бициклическая

система ("бициклический циклоалкил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. "Циклоалкил" также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится в циклоалкильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. В каждом случае циклоалкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный циклоалкил") или замещена ("замещенный циклоалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_3-C_{10}циклоалкил.

Применяемый в данном документе "гетероциклил" относится к радикалу, представляющему собой 3-10-членную неароматическую кольцевую систему, содержащему атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("3-10-членный гетероциклил"). В гетероциклильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической ("моноциклический гетероциклил"), либо конденсированной, мостиковой или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система ("бициклический гетероциклил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклильные бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероциклил" также включает кольцевые системы, где гетероциклильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими циклоалкильными группами, где точка присоединения находится либо в циклоалкильном, либо в гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, где гетероциклильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится в гетероциклильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероциклильной кольцевой системе. Гетероциклильная группа может быть описана как, например, 3-7-членный гетероциклил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам, т. е. углероду, азоту, кислороду, сере, бору, фосфору и кремнию, в рамках фрагмента. В каждом случае гетероциклильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероциклил") или замещена ("замещенный гетероциклил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероциклил. В определенных вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероциклил.

Иллюстративные 3-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азиринил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные

4-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пиперидинил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил), тетрагидропиранил, дигидропиридинил, пиридинонил (например, 1-метилпиридин-2-онил) и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения пиперазинил, морфолинил, пиридазинонил (2-метилпиридазин-3-онил), пиримидинонил (например, 1-метилпиримидин-2-онил, 3-метилпиримидин-4-онил), дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные с C_6арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и т. п. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные с гетероциклильным кольцом (также называемые в данном документе 5,5-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения октагидропирролопирролил (например, октагидропирроло[3,4-c]пирролил) и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с гетероциклильным кольцом (также называемые 4,6-членное гетероциклильное кольцо), включают без ограничения диазаспирононанил (например, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемые в данном документе 6,6-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,7-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения азабициклооктанил (например, (1,5)-8-азабицикло[3.2.1]октанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,8-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения азабициклононанил (например, 9-

азабицикло[3.3.1]нонанил).

Термины "алкилен", "алкенилен", "алкинилен", "галогеналкилен", "гетероалкилен", "циклоалкилен" или "гетероциклилен", отдельно или в качестве части другого заместителя, означают, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкилена, гетероалкилена, циклоалкила или гетероциклила соответственно. Например, термин "алкенилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена. Алкиленовая, алкениленовая, алкиниленовая, галогеналкиленовая, гетероалкиленовая, циклоалкиленовая или гетероциклиленовая группа могут быть описаны как, например, C_1-C_6-членный алкилен, C_2-C_6-членный алкенилен, C_2-C_6-членный алкинилен, C_1-C_6-членный галогеналкилен, C_1-C_6-членный гетероалкилен, C_3-C_8-членный циклоалкилен или C_3-C_8-членный гетероциклилен, где термин "членный" относится к отличным от водорода атомам в рамках фрагмента. В случае гетероалкиленовой и гетероциклиленовой групп гетероатомы также могут занимать любой или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Более того, ориентация связывающей группы не подразумевается направлением, в котором изображена формула связывающей группы. Например, формула $-C(O)_2R'-$ может представлять собой как $-C(O)_2R'-$, так и $-R'C(O)_2-$.

Применяемые в данном документе термины "циано" или "-CN" относятся к заместителю, содержащему атом углерода, присоединенный к атому азота посредством тройной связи, например C≡N.

Применяемые в данном документе термины "галоген" или "галогено" относятся к фтору, хлору, брому или йоду.

Применяемый в данном документе термин "гидрокси" относится к -OH.

Применяемый в данном документе термин "нитро" относится к заместителю, содержащему два атома кислорода, связанные с атомом азота, например $-NO_2$.

Применяемый в данном документе термин "азотистое основание", применяемый в данном документе, представляет собой азотсодержащие биологические соединения, которые оказываются присоединенными к сахару в нуклеозиде - основном структурном элементе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Первичные, или встречающиеся в природе, азотистые основания представляют собой цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), сокращенно C, G, A, T и U соответственно. Поскольку A, G, C и T присутствуют в ДНК, такие молекулы называются ДНК-основаниями; при этом A, G, C и U называются РНК-основаниями. Аденин и гуанин принадлежат к классу двухкольцевых молекул, называемому пурины (сокращенно R). Все из цитозина, тимина и урацила являются пиримидинами. Другие азотистые основания, которые не выполняют функцию частей генетического кода, называют термином - не встречающиеся в природе. В одном варианте осуществления азотистое основание может быть химически модифицировано, например, с помощью алкила (например, метила), галогена, -O-алкила или других модификаций.

Применяемый в данном документе термин "нуклеиновая кислота" относится к

дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) или рибонуклеиновым кислотам (РНК) и полимерам на их основе либо в одно-, либо в двухцепочечной форме. Термин "нуклеиновая кислота" включает ген, cDNA, pre-mRNA или mRNA. В одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты является синтетической (например, химически синтезированной) или рекомбинантной. Если конкретно не ограничено, термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие аналоги или производные природных нуклеотидов, которые характеризуются подобными свойствами связывания, как и эталонная нуклеиновая кислота, и метаболизируются подобным способом, что и встречающиеся в природе нуклеотиды. Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также косвенно охватывает ее консервативно модифицированные варианты (например, вырожденные замещения кодона), аллели, ортологи, SNP и комплементарные последовательности, а также явно указанную последовательность.

Применяемый в данном документе "оксо" относится к карбонилу, т. е. -C(O)-.

Символ " ∿∿ ", применяемый в данном документе по отношению к соединению формулы (I), относится к точке присоединения к другому фрагменту или функциональной группе в рамках соединения.

Алкильная, алкенильная, алкинильная, галогеналкильная, гетероалкильная, циклоалкильная, гетероциклильная, арильная и гетероарильная группы, определенные в данном документе, необязательно замещены. В целом, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что по меньшей мере один атом водорода, присутствующий в группе (например, при атоме углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который при замещении приводит к образованию устойчивого соединения, например соединения, которое не подвергается спонтанному преобразованию, как, например, посредством перегруппировки, циклизации, элиминации или другой реакции. Если не указано иное, "замещенная" группа содержит заместитель при одном или нескольких замещаемых положениях группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре замещено, то заместитель является одинаковым или отличными при каждом положении. Термин "замещенный" предусмотрен включать замещение всеми допустимыми заместителями для органических соединений, такими как любые из заместителей, описанных в данном документе, которые приводят к образованию устойчивого соединения. Настоящее изобретение предусматривает любые и все такие комбинации с целью получения устойчивого соединения. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители, представляющие собой водород, и/или любой подходящий заместитель, описанный в данном документе, который удовлетворяет валентности гетероатомов и приводит к образованию устойчивого фрагмента.

Два или более заместителей необязательно могут быть присоединены с образованием арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклильной групп. Такие так называемые заместители, обеспечивающие образование кольца, как правило, но не обязательно, оказываются присоединенными к циклической основной структуре. В

одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к одному члену основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к несмежным членам основной структуры.

Соединения, предусмотренные в данном документе, могут существовать в одной или нескольких конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных, эпимерных, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая без ограничения цис- и транс-формы; E- и Z-формы; эндо- и экзо-формы; R-, S- и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-)-формы; кето-, энольные и энолатные формы; син- и анти-формы; синклинальные и антиклинальные формы; α- и β-формы; аксиальные и экваториальные формы; формы конформации "ванна", "кресло", "твист", "конверт" и "полукресло" и их комбинации, далее в данном документе в совокупности называемые "изомерами" (или "изомерными формами").

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. В одном варианте осуществления стереохимия, изображенная в соединении, является скорее относительной, чем абсолютной. Изомеры могут быть выделены из смеси с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (HPLC) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены с помощью путей асимметричного синтеза. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Данное изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе, в виде отдельных изомеров, практически не содержащих других изомеров и в качестве альтернативы в виде смеси различных изомеров.

Как применяется в данном документе, чистое энантиомерное соединение практически не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (т. е., находится в энантиомерном избытке). Другими словами, "S"-форма соединения

практически не содержит "R"-форму соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке относительно "R"-формы. Термин "энантиомерно чистый" или "чистый энантиомер" обозначает, что соединение содержит более 75% по весу, более 80% по весу, более 85% по весу, более 90% по весу, более 91% по весу, более 92% по весу, более 93% по весу, более 94% по весу, более 95% по весу, более 96% по весу, более 97% по весу, более 98% по весу, более 99% по весу, более 99,5% по весу или более 99,9% по весу энантиомера. В определенных вариантах осуществления значения веса представлены в пересчете на общий вес всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В композициях, предусмотренных в данном документе, энантиомерно чистое соединение может присутствовать вместе с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% энантиомерно чистого R-соединения. В определенных вариантах осуществления энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу R-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу S-соединения от общего веса соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое S-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% энантиомерно чистого S-соединения. В определенных вариантах осуществления энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу S-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу R-соединения от общего веса соединения.

В некоторых вариантах осуществления диастереомерно чистое соединение может присутствовать вместе с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая диастереомерно чистое экзо-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% диастереомерно чистого экзо-соединения. В определенных вариантах осуществления диастереомерно чистое экзо-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу экзо-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу эндо-соединения от общего веса соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая диастереомерно чистое эндо-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% диастереомерно чистого эндо-соединения. В определенных вариантах осуществления диастереомерно чистое эндо-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу эндо-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу экзо-соединения от общего веса соединения.

В некоторых вариантах осуществления изомерно чистое соединение может присутствовать вместе с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая изомерно чистое экзо-соединение, может

содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% изомерно чистого экзо-соединения. В определенных вариантах осуществления изомерно чистое экзо-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу экзо-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу эндо-соединения от общего веса соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая изомерно чистое эндо-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% изомерно чистого эндо-соединения. В определенных вариантах осуществления изомерно чистое эндо-соединение в таких композициях, например, может содержать по меньшей мере приблизительно 95% по весу эндо-соединения и самое большее приблизительно 5% по весу экзо-соединения от общего веса соединения.

В определенных вариантах осуществления активный ингредиент может быть составлен с небольшим количеством вспомогательного вещества или носителя или без них.

Соединение, описанное в данном документе, также может содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, H может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{1}H, ^{2}H (D или дейтерий) и ^{3}H (T или тритий); C может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C; O может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O; N может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{14}N и ^{15}N; F может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{18}F, ^{19}F, и т. п.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" предназначен включать соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных в данном документе. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения основания могут быть получены путем приведения нейтральной формы таких соединений в контакт с достаточным количеством требуемого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амино или магния или подобную соль. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены путем приведения нейтральной формы таких соединений в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают такие, которые получены из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросульфатная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т. п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая,

бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновые или галактуроновые кислоты и т. п. (см., например, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют преобразовывать соединения либо в соли присоединения основания, либо в соли присоединения кислоты. Такие соли могут быть получены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, являются подходящими для настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам в настоящем изобретении предусмотрены соединения в пролекарственной форме. Пролекарства на основе соединений, описанных в данном документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениями в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут преобразовываться в соединения по настоящему изобретению с помощью химических или биохимических способов в среде ex vivo. Например, пролекарства могут медленно преобразовываться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар трансдермального пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Термин "сольват" относится к формам соединения, которые связаны с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Это физическое связывание может включать связывание с помощью водородных связей. Традиционные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, DMSO, THF, диэтиловый эфир и т. п. Соединения формулы (I) могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть превращены в сольваты. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и дополнительно включают как сольваты стехиометрического состава, так и сольваты нестехиометрического состава. В некоторых случаях сольват можно будет выделять, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как сольваты в жидкой фазе, так и выделяемые сольваты. Иллюстративные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

Термин "гидрат" относится к соединению, которое связано с водой. Как правило, число молекул воды, содержащихся в гидрате соединения, находится в определенном соотношении с числом молекул соединения в гидрате. Следовательно, гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой $R \cdot x\ H_2O$, где R представляет собой соединение и где x представляет собой число, равняющееся больше 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидратов, включая, например, моногидраты (x равняется 1), низшие гидраты (x представляет собой число, равняющееся больше 0 и меньше 1, например гемигидраты ($R \cdot 0{,}5\ H_2O$)), и полигидраты (x представляет собой число, равняющееся больше 1, например дигидраты ($R \cdot 2\ H_2O$) и гексагидраты ($R \cdot 6\ H_2O$)).

Термин "таутомер" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы конкретной структуры соединения и которые отличаются размещением атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии вследствие движения π-электронов и атома (обычно H). Например, энолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро превращаются друг в друга путем обработки либо кислотой, либо основанием. Другим примером таутомерии является аци- и нитро- формы фенилнитрометана, которые подобным образом образуются путем обработки кислотой или основанием. Таутомерные формы могут быть значимы для приобретения оптимальной химической реакционной способности и биологической активности соединения, представляющего интерес.

Другие определения

Следующие определения являются более общими терминами, применяемыми по всему настоящему изобретению.

Единственное число относится к одному или более чем одному (например, по меньшей мере одному) грамматическому объекту, обозначенному единственным числом. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более чем один элемент. Термин "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "приблизительно" применяют в данном документе для обозначения в рамках типичных в уровне техники областей допустимых значений. Например, "приблизительно" можно понимать как приблизительно 2 стандартных отклонения от среднего значения. В определенных вариантах осуществления приблизительно означает ±10%. В определенных вариантах осуществления приблизительно означает ±5%. Если приблизительно находится перед рядом чисел или диапазоном, следует понимать, что "приблизительно" может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазон.

"Приобретать" или "приобретение", применяемые в данном документе, относятся к получению значения, например, числового значения, или изображения, или физического объекта (например, образца) путем "непосредственного приобретения" или "опосредованного приобретения" значения или физического объекта. "Непосредственное приобретение" означает осуществление способа (например, осуществление аналитического метода или протокола) с получением значения или физического объекта. "Опосредованное приобретение" относится к получению значения или физического объекта от другого лица или из другого источника (например, сторонней лаборатории, которая непосредственно приобрела физический объект или значение). Непосредственное приобретение значения или физического объекта включает осуществление способа, который включает физическое изменение в физическом веществе или применение прибора или устройства. Примеры непосредственного приобретения значения включают получение образца от субъекта-человека. Непосредственное приобретение значения включает осуществление способа, в котором применяется прибор или устройство, например масс-спектрометр для получения данных масс-спектрометрии.

Термины "вводить", "осуществлять введение" или "введение", применяемые в

данном документе, относятся к имплантированию, поглощению, принятию внутрь, введению посредством инъекции, вдыханию или другому введению соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе.

Применяемые в данном документе термины "состояние", "заболевание" и "нарушение" применяются взаимозаменяемо.

"Эффективное количество" соединения формулы (I) относится к количеству, достаточному для получения требуемого биологического ответа, т. е. лечения состояния. Как будет понятно специалисту в данной области техники, эффективное количество соединения формулы (I) может варьироваться в зависимости от факторов, таких как требуемое конечное биологическое состояние, фармакокинетика соединения, условие, подлежащее лечению, путь введения и возраст и состояние здоровья субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение. Например, в лечении рака эффективное количество соединения по настоящему изобретению может снижать опухолевую нагрузку или останавливать рост или распространение опухоли.

"Терапевтически эффективное количество" соединения формулы (I) представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении состояния или задерживание проявления или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с состоянием. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении состояния или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое обеспечивает улучшение терапии в целом, снижение или устранение симптомов или причины состояния или усиление терапевтической эффективности другого терапевтического средства.

Термины "пептид", "полипептид" и "белок" применяются взаимозаменяемо и относятся к соединению, состоящему из аминокислотных остатков, ковалентно связанных пептидными связями. Белок или пептид должны содержать по меньшей мере две аминокислоты и без установления ограничения в отношении максимального числа аминокислот, которые могут содержаться в них. Полипептиды включают любой пептид или белок, содержащий две или несколько аминокислот, присоединенных друг к другу пептидными связями. Как применяется в данном документе, термин относится как к коротким цепям, которые также обычно называют в уровне техники пептидами, олигопептидами и олигомерами например, так и к длинным цепям, которые в общем называют в уровне техники белками, которых существует множество типов.

"Предупреждение", "предупреждать" и "осуществлять предупреждение", применяемые в данном документе, относятся к обработке, которая включает введение

средства терапии, например введение соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I)) до начала заболевания, нарушения или состояния с целью предотвратить физическое проявление указанного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления "предупреждение", "предупреждать" и "осуществление предупреждения" предписывают, что признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния еще не развились или еще не наблюдались. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает предупреждение, а в других вариантах осуществления не предусматривает.

"Субъект", которому предназначается введение, включает без ограничения людей (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например субъекта детского возраста (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослого субъекта (например, юношеского возраста, среднего возраста или пожилого возраста)) и/или других отличных от человека животных, например млекопитающих (например, приматов (например, яванского макака, обезьян-резусов); коммерчески важных млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки) и птиц (например, коммерчески важных птиц, таких как куры, утки, гуси и/или индейки). В определенных вариантах осуществления животное представляет собой млекопитающее. Животное может быть мужского или женского пола и находиться на любой стадии развития. Отличное от человека животное может представлять собой трансгенное животное.

Применяемые в данном документе термины "лечение," "лечить" и "осуществлять лечение" относятся к реверсированию, облегчению, задерживанию проявления начала или подавлению прогрессирования одного или нескольких симптомов, проявлений или лежащей в основе причины заболевания, нарушения или состояния (например, описанных в данном документе), например, путем введения средства терапии, например путем введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I)). В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, задерживание проявления начала или подавление прогрессирования симптома заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, задерживание проявления начала или подавление прогрессирования проявления заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, снижение или задерживание проявления начала, лежащего в основе причины заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления "лечение", "лечить" и "осуществление лечения" предписывают, что признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния развились или наблюдались. В других вариантах осуществления средство лечения может быть введено при отсутствии признаков или симптомов заболевания или состояния, например, в случае превентивного лечения. Например, средство лечения может быть введено восприимчивому индивидууму до начала проявления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или учитывая

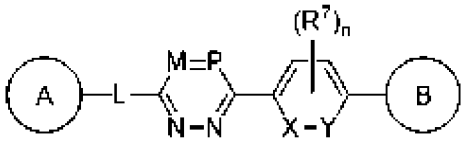
генетические или другие факторы восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для задерживания проявления или предупреждения повторного возникновения. Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для задерживания проявления или предупреждения повторного возникновения. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает предупреждение, а в других вариантах осуществления не предусматривает.

"Пролиферативное заболевание" относится к заболеванию, которое возникает вследствие аномального увеличения в объеме из-за размножения клеток (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть связано с: 1) патологической пролиферацией обычно покоящихся клеток; 2) патологической миграцией клеток из их обычного места расположения (например, метастазированием клеток новообразования); 3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (например, коллагеназы, желатиназы и эластазы); 4) патологическим ангиогенезом, как при пролиферативной ретинопатии и метастазировании опухоли; или 5) уклонением клеток новообразования от контроля и устранения иммунной системой хозяина. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают виды рака (т. е. "злокачественные новообразования"), доброкачественные новообразования и ангиогенез.

"Заболевание, отличное от пролиферативного," относится к заболеванию, которое в основном не увеличивается в объеме вследствие аномального размножения клеток. Заболевание, отличное от пролиферативного, может быть связано с любым типом клеток или типом тканей у субъекта. Иллюстративные заболевания, отличные от пролиферативного, включают неврологические заболевания или нарушения (например, болезнь экспансии повторов); аутоиммунные заболевания или нарушения; иммунодефицитные заболевания или нарушения; лизосомные болезни или нарушения накопления; воспалительные заболевания или нарушения; сердечно-сосудистые состояния, заболевания или нарушения; метаболические заболевания или нарушения; респираторные состояния, заболевания или нарушения; почечные заболевания или нарушения со стороны почек и инфекционные заболевания.

Соединения

В настоящем изобретении описано соединение формулы (I),

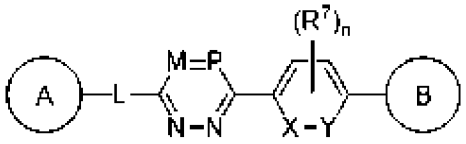


(I), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O)$_x$-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из

алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4; каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, $C(R^{5a})$, $C(R^{5a})(R^{5b})$, N или $N(R^{5c})$, где связь между X и Y может представлять собой одинарную или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой $C(R^{5a})(R^{5b})$ или представлять собой $C(R^{5a})$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или $-OR^A$; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12}; каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^{5a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, $-NR^BR^C$ или $-OR^F$; R^{5b} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $C(O)R^D$; каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или

$-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11}; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10}; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил или галоген; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-C(O)R^D$; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (I-a),



(I-a), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, $-N(R^3)-$, $-S(O)_x-$, $-N(R^3)C(O)-$ или $-C(O)N(R^3)-$, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4; каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, $C(R^{5a})$, $C(R^{5a})(R^{5b})$, N или $N(R^{5c})$, где связь между X и Y может представлять собой одинарную или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой $C(R^{5a})(R^{5b})$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила,

циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$C(O)R^D$ или -$C(O)OR^D$; R^{5a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, -NR^BR^C или -OR^F; R^{5b} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $C(O)R^D$; каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, $NR^BC(O)R^D$, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$ или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11}; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10}; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил или галоген; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-

C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

Как в общем описано в данном документе, каждый из A или B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^1.

В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо представляет собой моноциклическое кольцо, например моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклил, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. Моноциклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов в кольце (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой моноциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^1.

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, например бициклический циклоалкил, бициклический гетероциклил, бициклический арил или бициклический гетероарил. Бициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, содержащее конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, содержащее от 4 до 18 атомов в кольце (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 7-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 7-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет

собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^1.

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой трициклическое кольцо, например трициклический циклоалкил, трициклический гетероциклил, трициклический арил или трициклический гетероарил. Трициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой трициклическое кольцо, которое содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой трициклическое кольцо, содержащее от 6 до 24 атомов в кольце (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^1.

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклил, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклический циклоалкил, бициклический гетероциклил, бициклический арил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой трициклический циклоалкил, трициклический гетероциклил, трициклический арил или трициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический

гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой азотсодержащий гетероциклил, например гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. Один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероциклила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащий гетероциклил представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой гетероциклил, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой азотсодержащий гетероциклил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероциклила замещены, например, с помощью R^1.

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой азотсодержащий гетероарил, например гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. Один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащий гетероарил является моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В

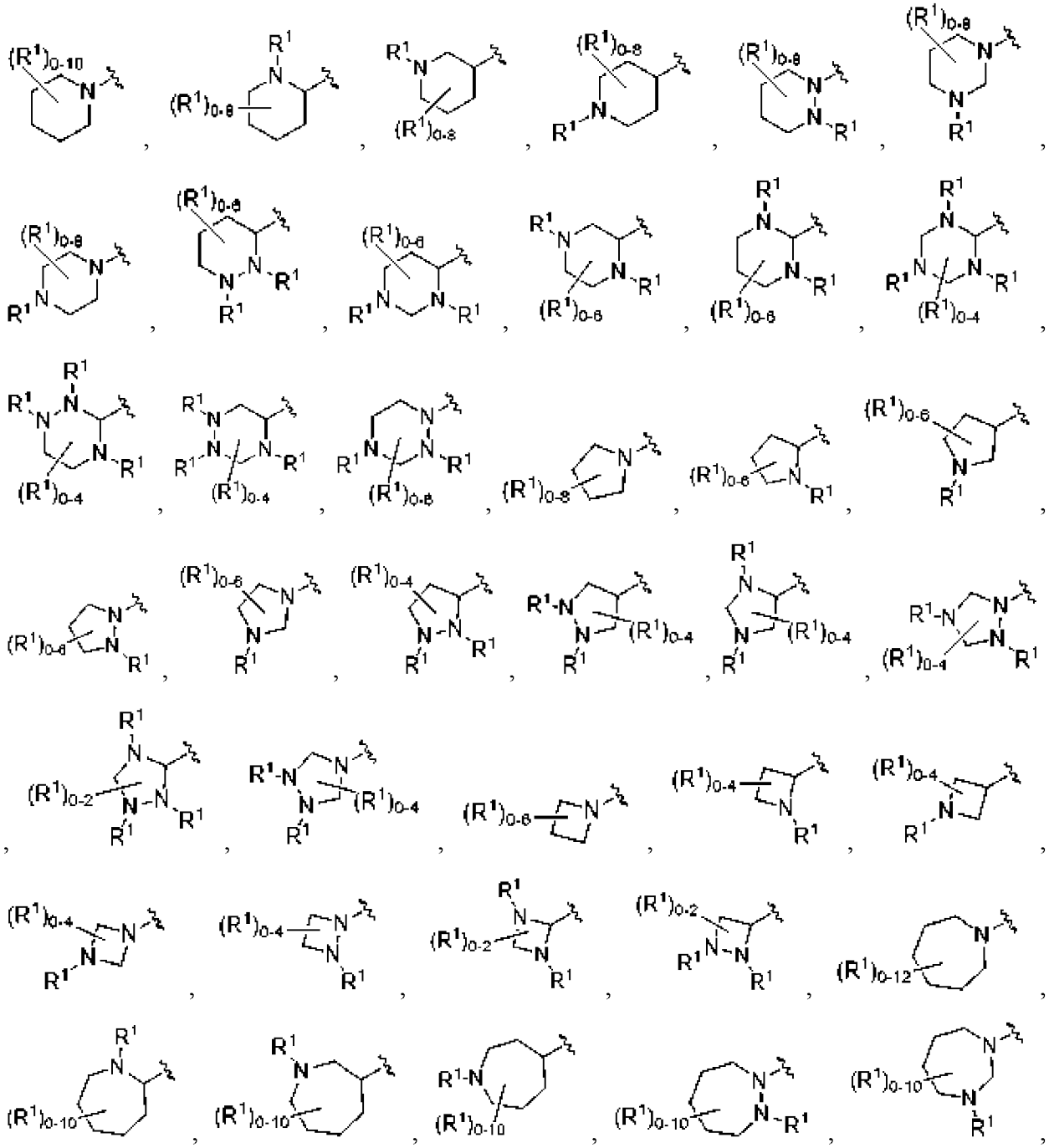
некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой азотсодержащий гетероарил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероарила замещены, например, с помощью R^1.

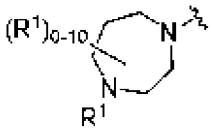
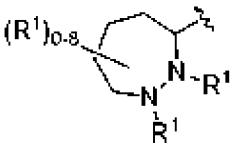
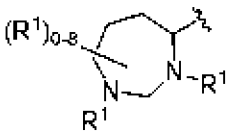
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 4 атома азота. Один или несколько атомов азота 6-членного азотсодержащего гетероциклила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота 6-членного азотсодержащего гетероциклила замещены, например, с помощью R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

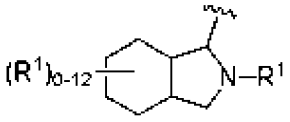
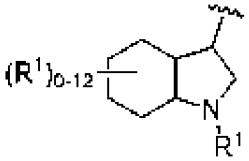
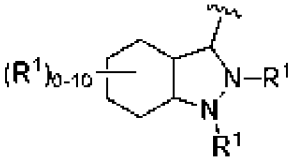
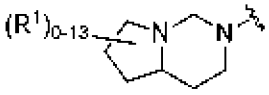
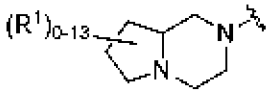
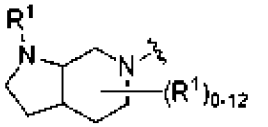
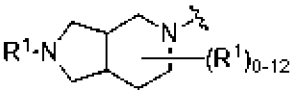
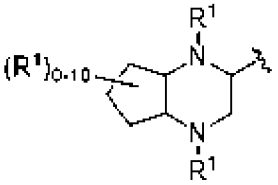
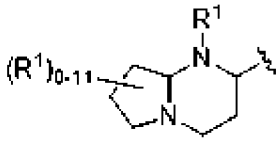
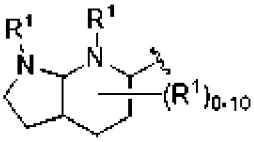
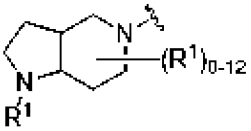
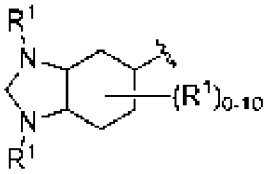
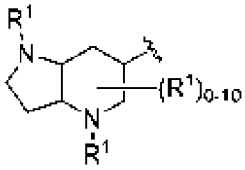
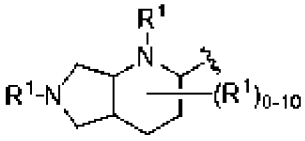
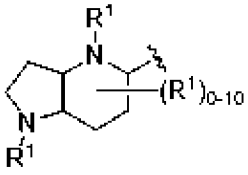
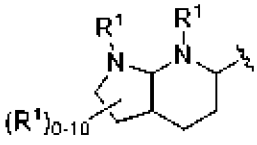
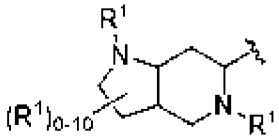
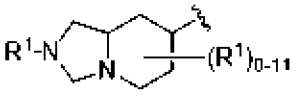
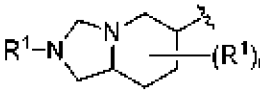
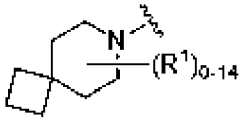
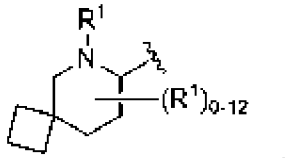
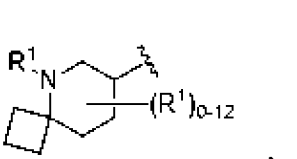
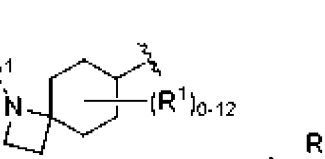
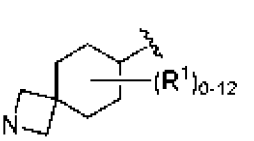
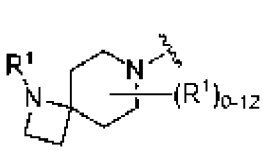
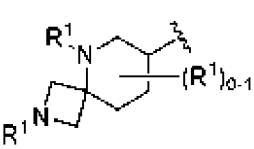
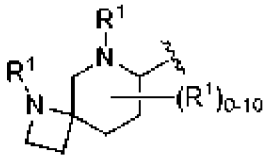
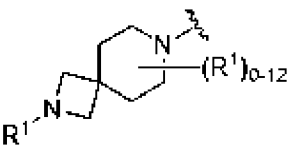
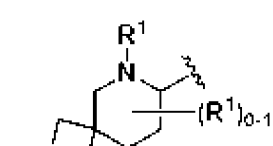
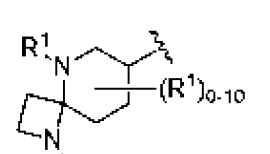
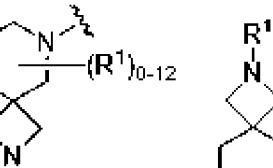
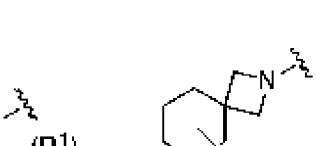
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота. Один или несколько атомов азота 5-членного

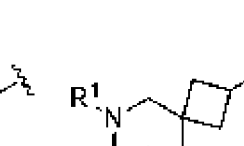
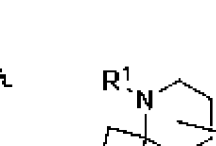
азотсодержащего гетероциклила или гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила или гетероарила замещены, например, с помощью R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

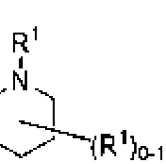
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо выбран из




,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

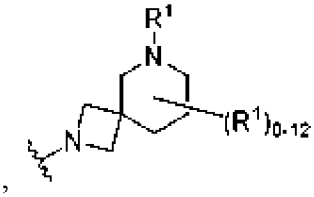
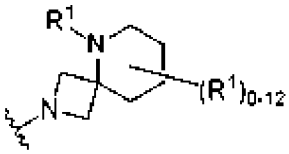
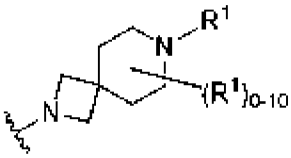
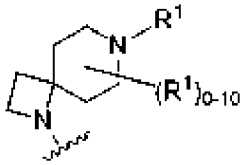
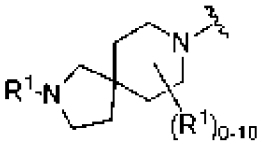
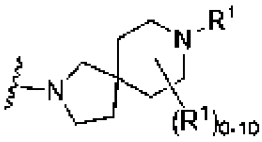
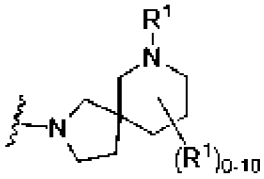
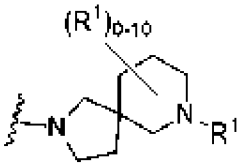
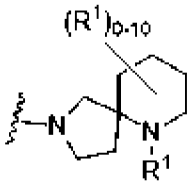
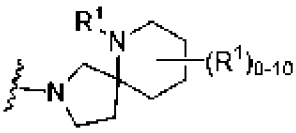
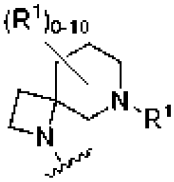
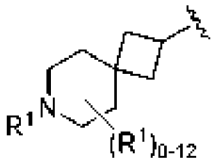
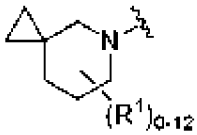
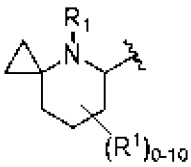
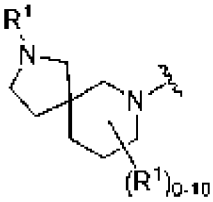
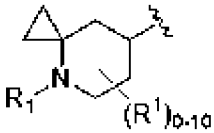
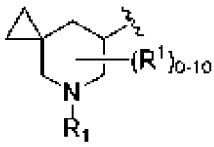
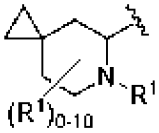
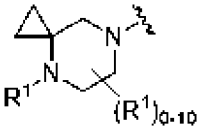
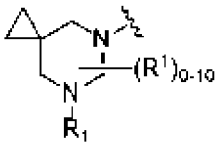
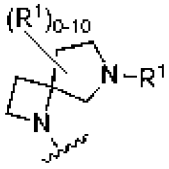
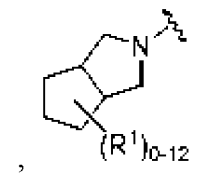
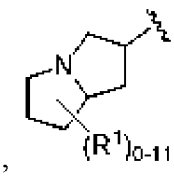
,

,

,

,

,

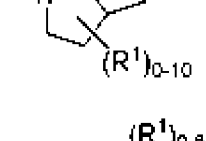
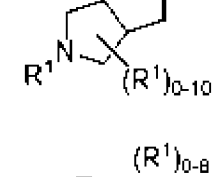
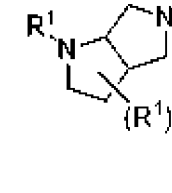
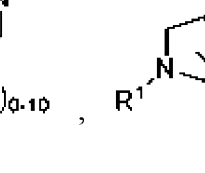

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

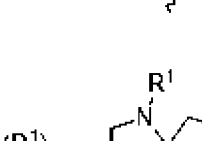
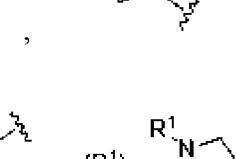
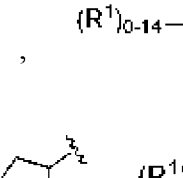
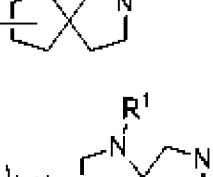
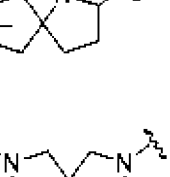
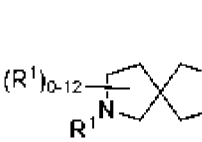
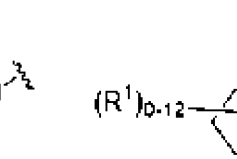
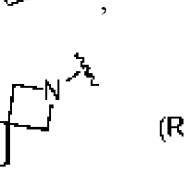
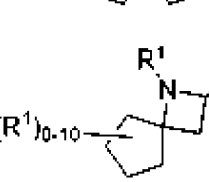
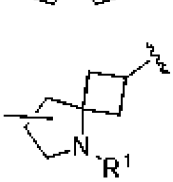
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

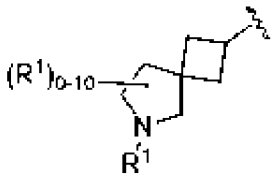
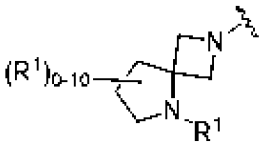
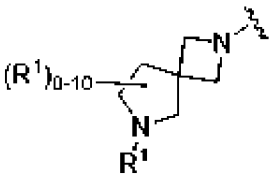
,

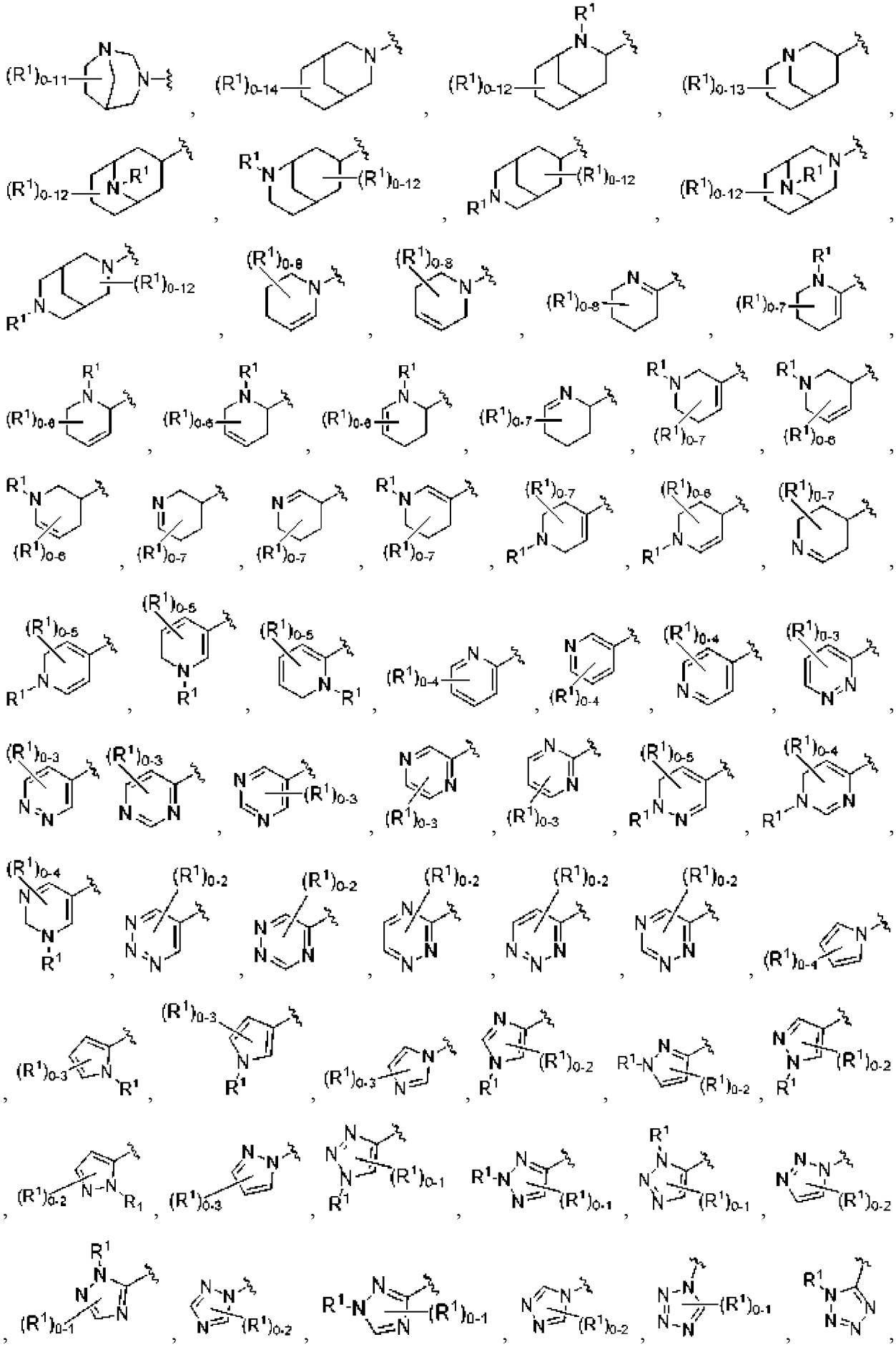
,

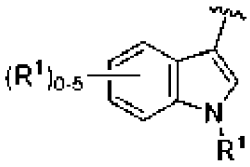
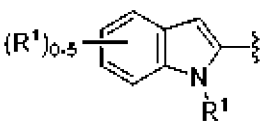
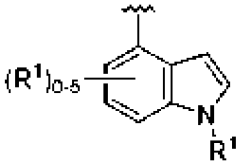
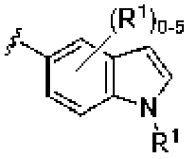
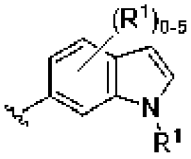
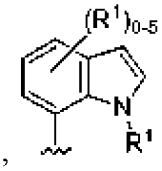
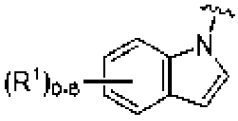
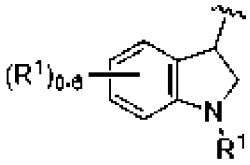
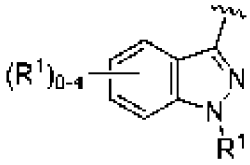
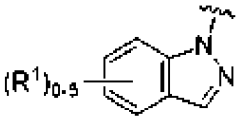
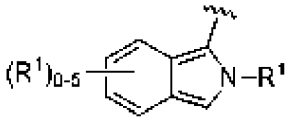
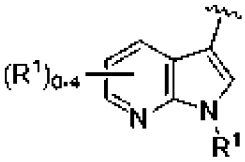
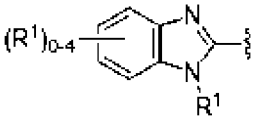
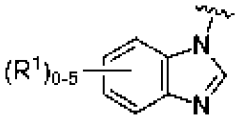
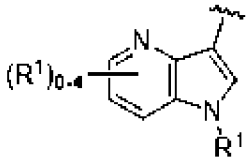
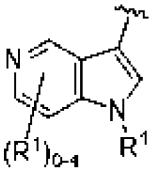
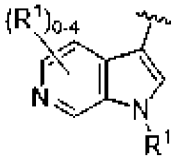
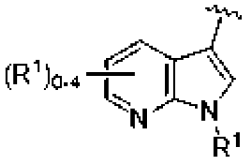
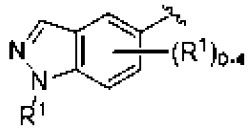
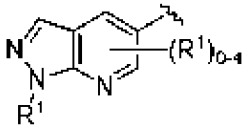
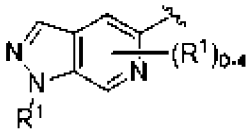
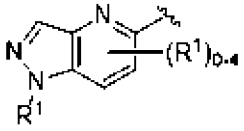
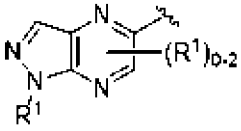
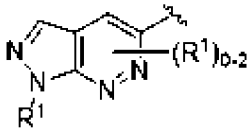
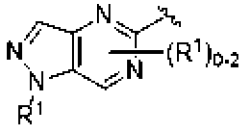
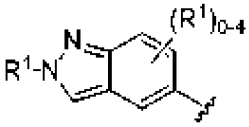
,

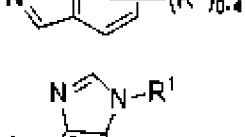
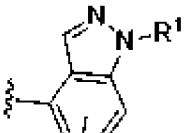
,

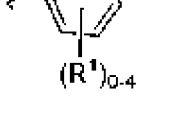
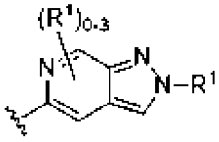
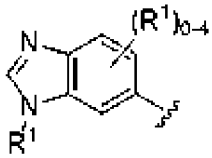
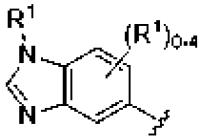
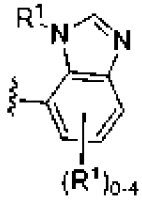
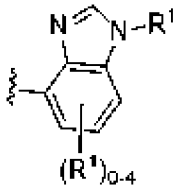
,

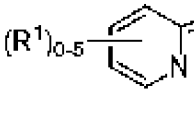

,

,

,

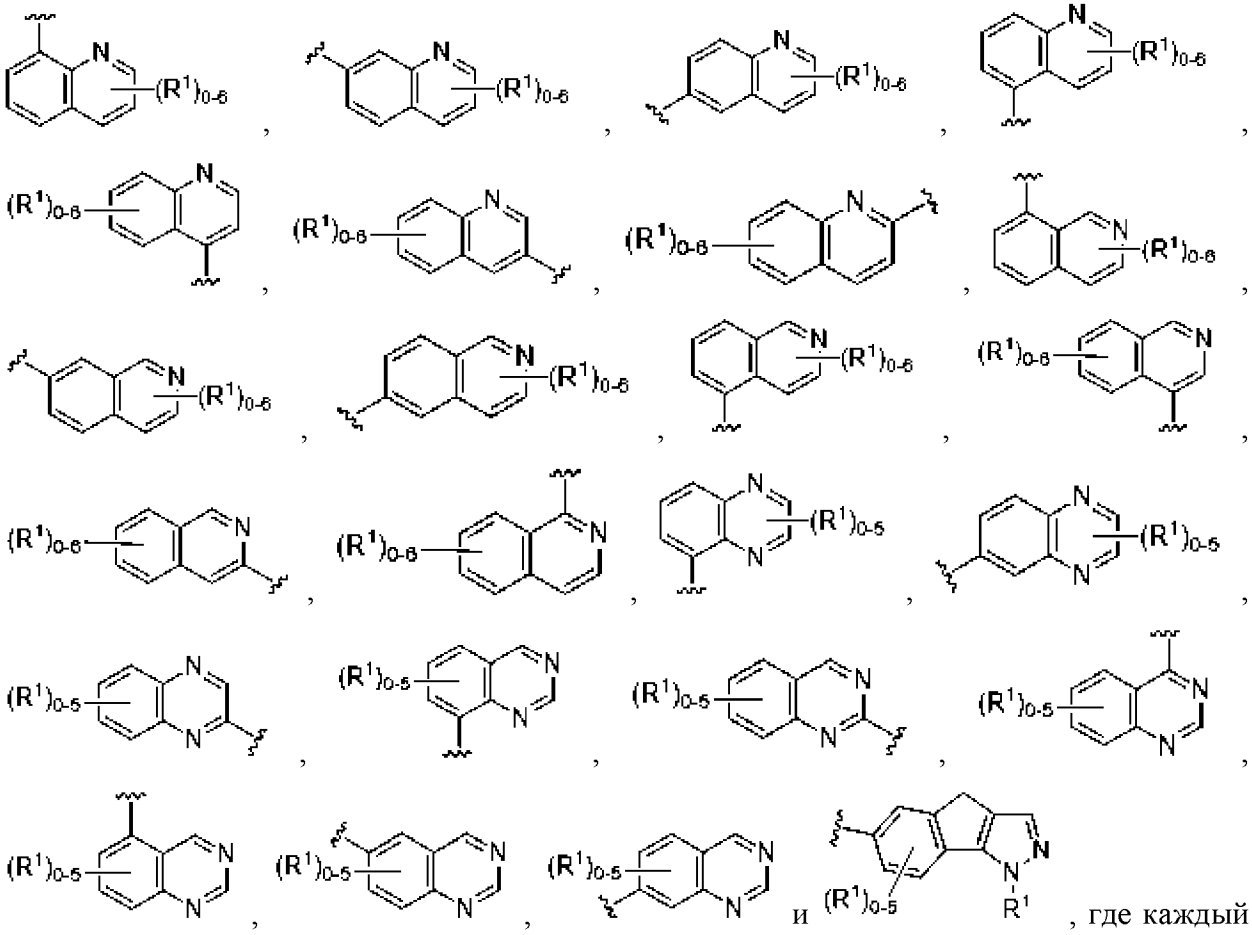


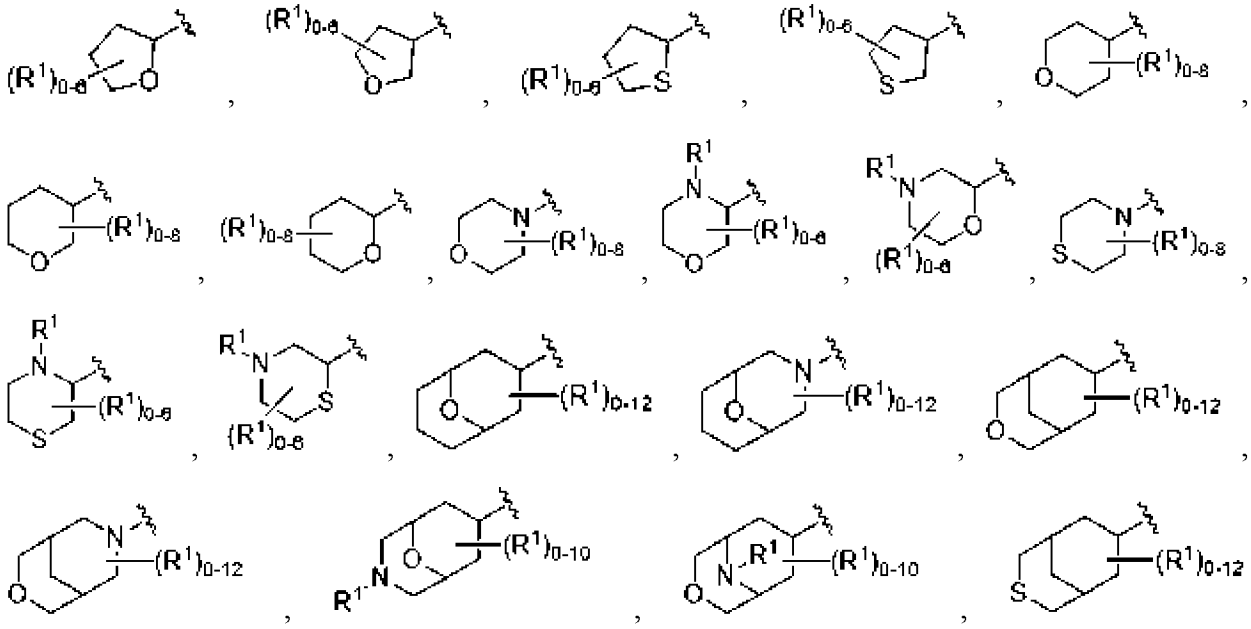







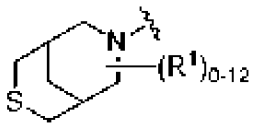
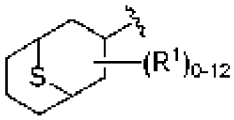
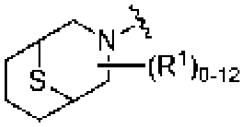




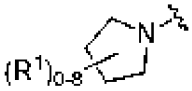
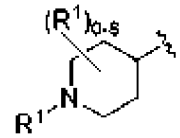
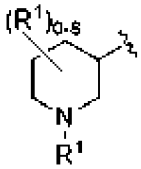
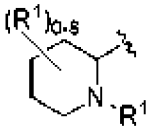
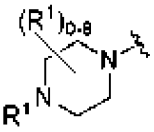
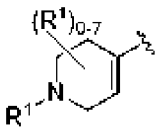
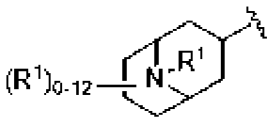
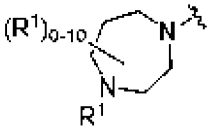
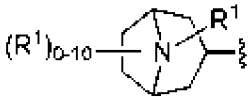
где каждый R^1 является таким, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из A и B независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из A и B независимо представляет собой стереоизомер одного из колец, описанных выше.

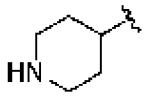
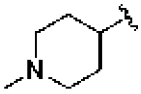
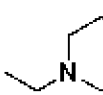
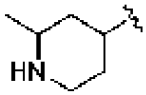
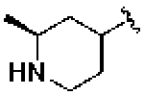
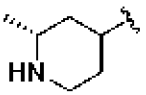
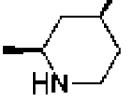
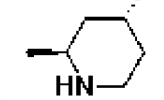
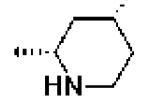
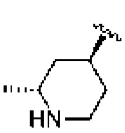
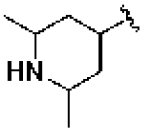
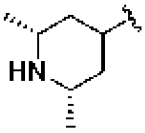
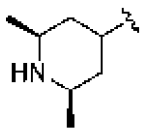
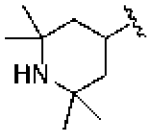
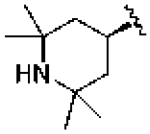
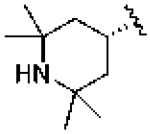
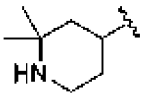
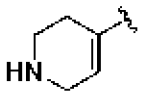
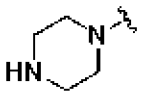
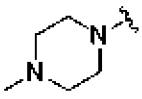
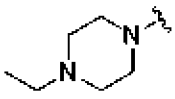
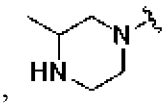
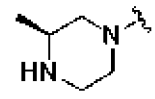
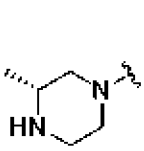
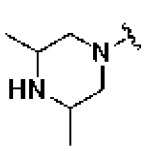
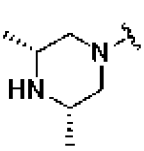
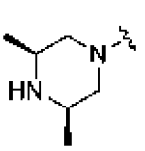
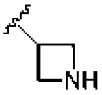
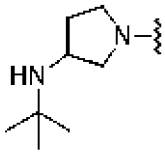
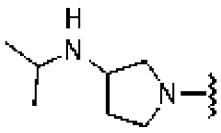
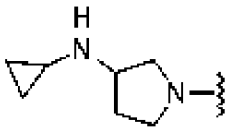
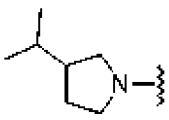
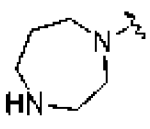
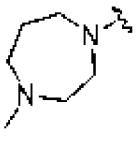
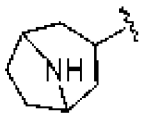
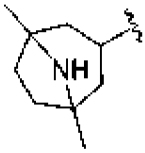
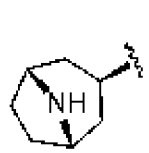
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо выбран из

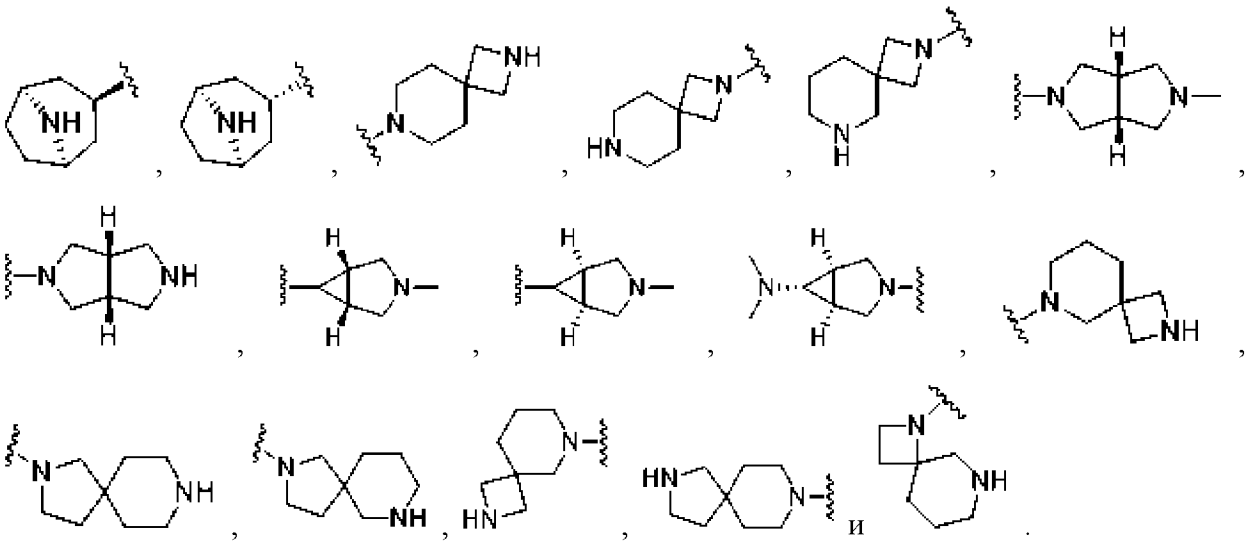


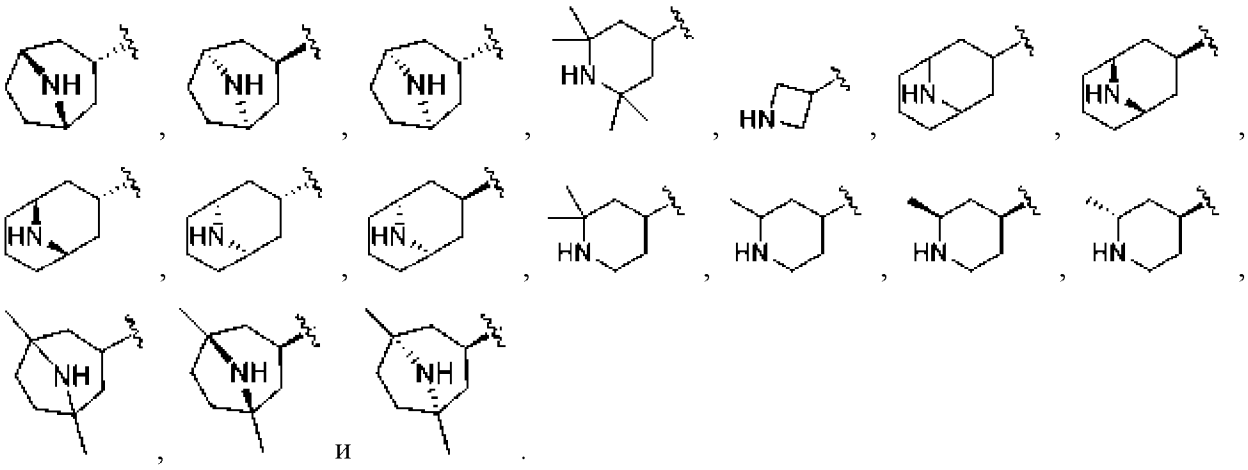
описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из A и B независимо представляет собой стереоизомер одного из колец, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе.

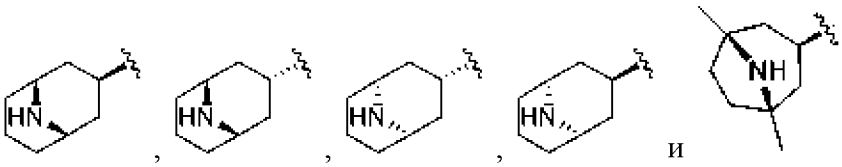
В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  , , ,  , , , , , , , , ,

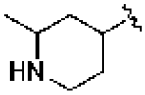
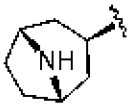
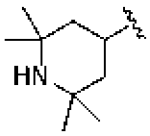


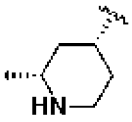
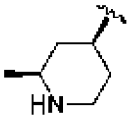
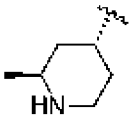
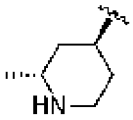
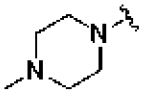
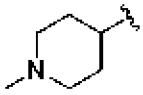
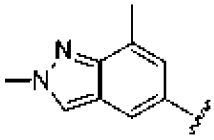
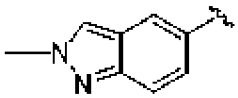
В некоторых вариантах осуществления A выбран из

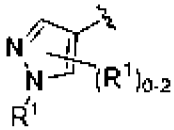
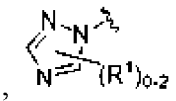
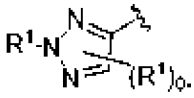
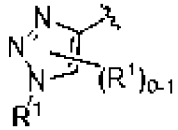
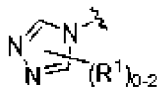
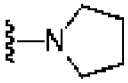
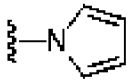
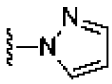
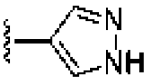
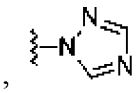
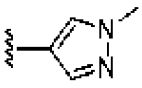
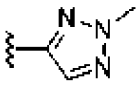
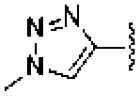
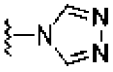
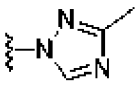
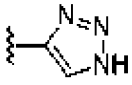
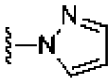
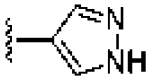
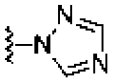


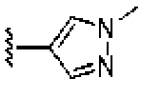
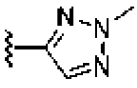
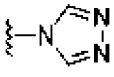
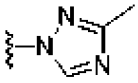
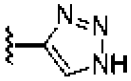
В некоторых вариантах осуществления A выбран из

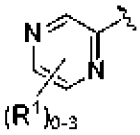


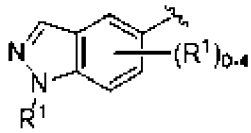
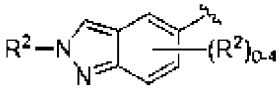
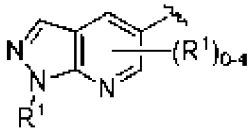
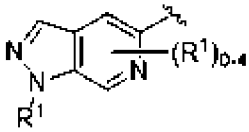
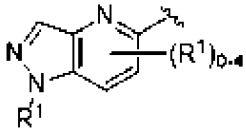
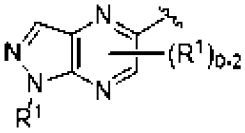
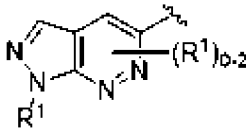
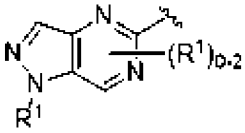
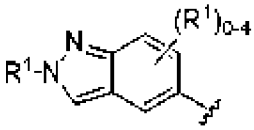
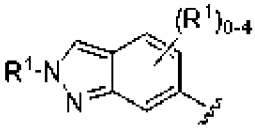
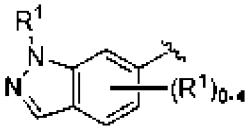
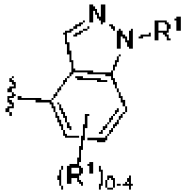
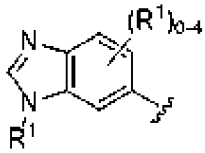
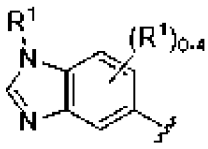
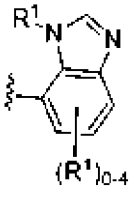
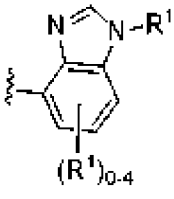
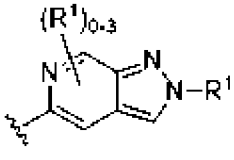
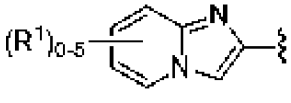
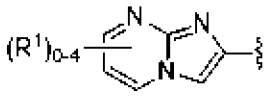
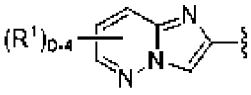
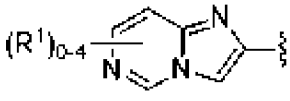
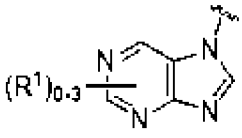
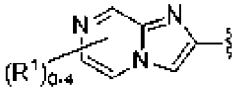
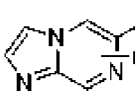
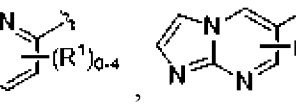
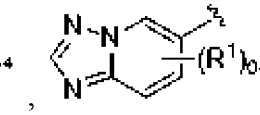
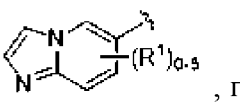
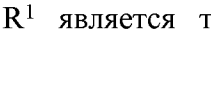
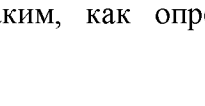
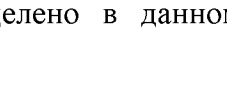
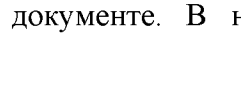
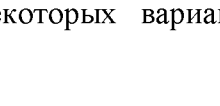
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах

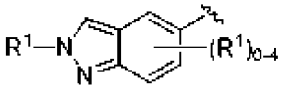
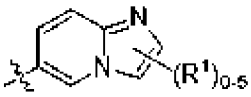
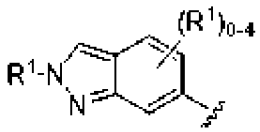
осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  .

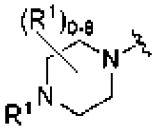
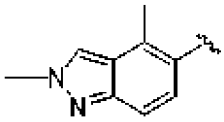
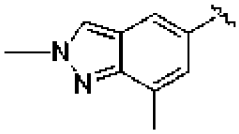
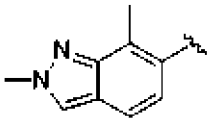
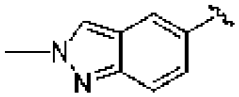
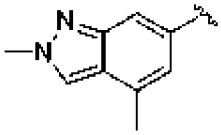
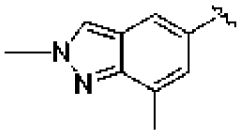
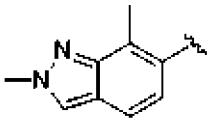
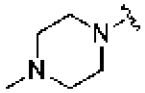
В некоторых вариантах осуществления B выбран из , , ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет

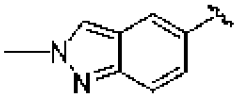
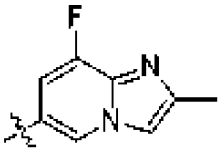
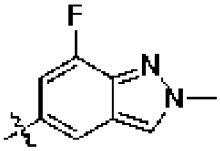
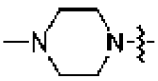
собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  , где R^1 является таким, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления B выбран из  ,  и 

. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой .

Как в общем описано в данном документе, L может отсутствовать или относится к C_1-C_6алкилену, C_1-C_6гетероалкилену, группам -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O)$_x$, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4. В некоторых вариантах осуществления L может отсутствовать или

относится к C_1-C_6алкилену, C_1-C_6гетероалкилену, группам -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4.

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1-C_6алкилен (например, C_1алкилен, C_2алкилен, C_3алкилен, C_4алкилен, C_5алкилен или C_6алкилен). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C_1-C_6алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой замещенный C_1-C_6алкилен, например C_1-C_6алкилен, замещенный одним или несколькими R^4. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1алкилен, замещенный одним R^4. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH_2- (или метилен). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)- (или карбонил).

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4.

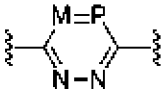
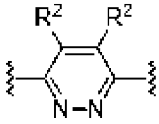
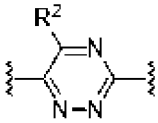
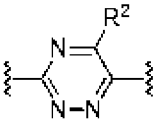
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1-C_6гетероалкилен (например, C_1гетероалкилен, C_2гетероалкилен, C_3гетероалкилен, C_4гетероалкилен, C_5гетероалкилен или C_6гетероалкилен). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C_1-C_6гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1-C_6гетероалкилен, замещенный одним или несколькими R^4. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит 1 или несколько гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит один или несколько из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(R^3)C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)N(R^3)-.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой атом азота, который может быть замещен с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой атом азота, замещенный одним R^3. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(R^3)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -$S(O)_x$-. В некоторых вариантах осуществления x равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -S- или -$S(O)_2$-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -S-.

Как в общем описано в данном документе, каждый из M и P независимо относится к C(R^2) или N. В некоторых вариантах осуществления каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N. В некоторых вариантах осуществления каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2), например CH. В некоторых вариантах

осуществления один из M и P представляет собой $C(R^2)$, а другой из M и P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой $C(R^2)$. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления P представляет собой $C(R^2)$. В некоторых вариантах осуществления P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой $C(R^2)$ (например, CH), и P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой N, и P представляет собой $C(R^2)$ (например, CH).

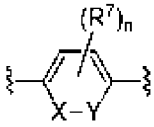
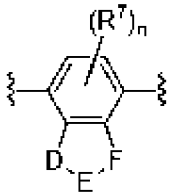
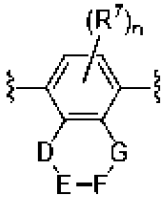
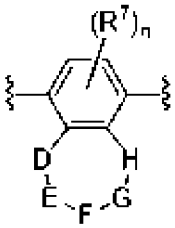
В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  и  , где R^2 является таким, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

Как в общем описано в данном документе, каждый из X и Y независимо относится к C, $C(R^{5a})$, $C(R^{5a})(R^{5b})$, N или $N(R^{5c})$. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y представляет собой $C(R^{5a})$. В некоторых вариантах осуществления X и Y одновременно не могут представлять собой $C(R^{5a})$.

В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)$, то R^3 не представляет собой C_1-C_6алкилен. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)$, то R^3 не представляет собой CH_3. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то X также представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то Y не представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y не представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах

осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C, необязательно замещенный с помощью R^7. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7, взятые вместе с атомами, к которыми они присоединены, образуют циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C, замещенный с помощью R^7, где две группы R^7, взятые вместе с X и Y, образуют циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил (например, 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил). В некоторых вариантах осуществления группы R^7, взятые вместе с X и Y, образуют 4-7-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления группы R^7, взятые вместе с X и Y, образуют 4-7-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления группы R^7, взятые вместе с X и Y, образуют 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления группы R^7, взятые вместе с X и Y, образуют 5-членный гетероарил. Циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть замещены одним или несколькими R^9.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  и  , где каждый из D, E, F, G и H независимо представляет собой C, $C(R^{5d})$, $C(R^{5d})(R^{5e})$, N, $N(R^{5f})$, S или O; каждый из R^{5d}, R^{5e} и R^{5f} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил, или R^{5d} и R^{5e}, взятые вместе, образуют оксогруппу; R^7 является таким, как определено в данном документе; и n представляет собой целое число, равняющееся 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления один из D, E, F, G и H представляет собой $N(R^{5f})$ или N, а каждый из оставшихся из D, E, F, G и H независимо представляет собой

$C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E, F, G и H независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а каждый из оставшихся из D, E, F, G и H независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E, F, G и H независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а каждый из оставшихся из D, E, F, G и H независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления один из D, E, F, G и H представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E, F, G, H независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E, F, G и H независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E, F, G, H независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E, F, G и H независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E, F, G, H независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$.

В некоторых вариантах осуществления один из D, E, F, G и H представляет собой $N(R^{5f})$, а оставшиеся из D, E, F, G и H независимо представляют собой O или $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления один из D, E, F, G и H представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E, F, G и H независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления один из D, E, F, G и H представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E, F, G и H независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например CH).

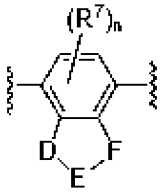
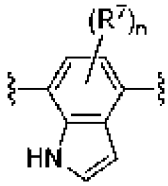
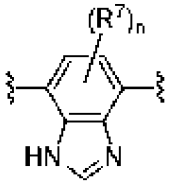
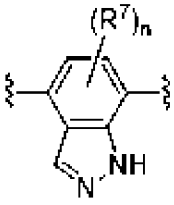
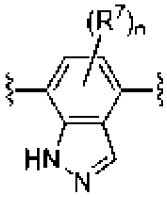
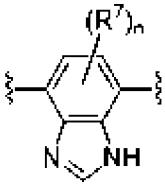
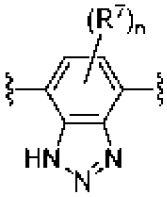
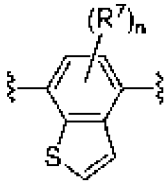
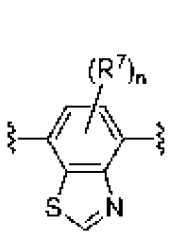
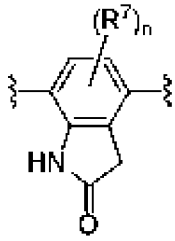
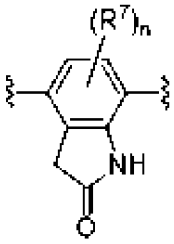
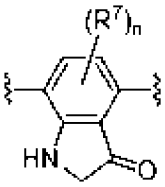
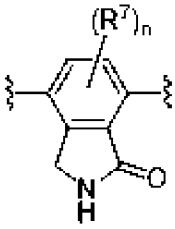
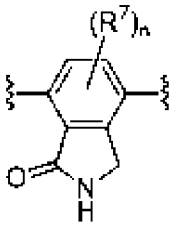
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, E представляет собой $C(R^{5d})$, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой NH, а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой CH или N.

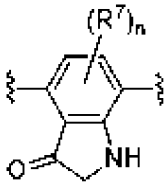
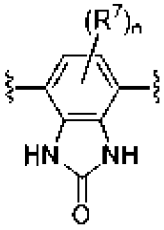
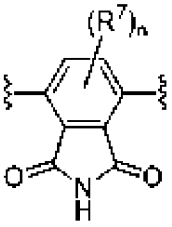
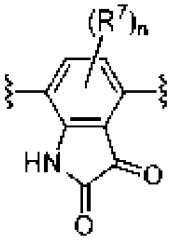
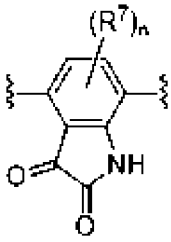
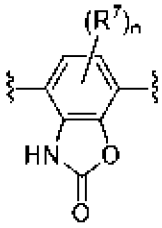
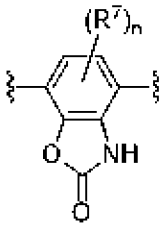
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH), а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой O или $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$ (например, CH), E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой C(O), и F представляет собой NH.

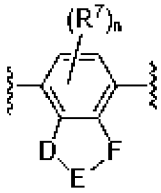
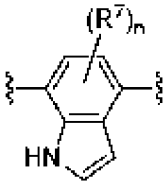
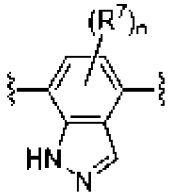
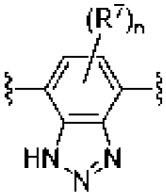
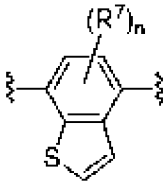
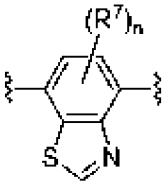
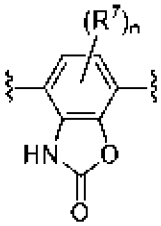
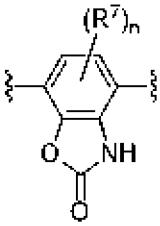
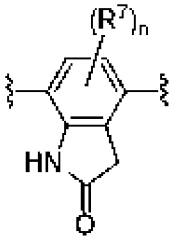
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а

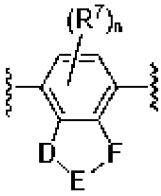
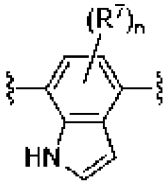
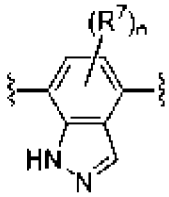
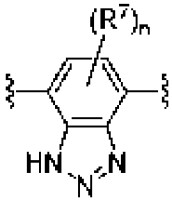
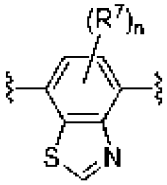
каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например CH). В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH), и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой CH, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой CH.

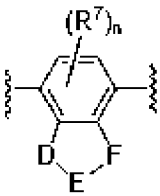
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и E независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой CH_2. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CH_2, E представляет собой NH, и F представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой CH, и F представляет собой C(O).

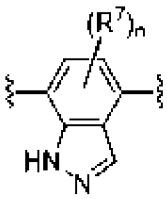
В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,







и

или их таутомера, где R^7 и n являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,






и

.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,


и

. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой 

.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2-C_6алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2-C_6алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6галогеналкил (например, $-CF_3$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_6алкил, незамещенный C_2-C_6алкенил, незамещенный C_2-C_6алкинил, незамещенный C_1-C_6гетероалкил или незамещенный C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2-C_6алкенил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2-C_6алкинил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклоалкил (например, 3-7-членный циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, 3-7-членный гетероциклил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкениленарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил, незамещенный C_1-C_6алкиленарил, незамещенный C_1-C_6алкениленарил, незамещенный C_1-C_6алкиленгетероарил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкиленарил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой C_1-C_6алкениленарил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкиленгетероарил, замещенный одним или несколькими R^8. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R^8.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, NH_2 или NMe_2). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^BC(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-SR^E$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-S(O)_xR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой нитро ($-NO_2$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой оксо.

В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. Циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть замещены одним или несколькими R^8.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_2-C_6алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_2-C_6алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 модифицирован одним или несколькими R^{12}. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет

собой CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} и R^{5b}, взятые вместе, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1-C_6галогеналкил (например, $-CF_3$ или $-CHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой $-C(O)R^D$ (например, $-C(O)CH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой $-C(O)CH_3$).

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5d}, R^{5e} и R^{5f} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген, или R^{5d}, R^{5e}, взятые вместе, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5e} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5f} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5e} и R^{5f} вместе образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_6алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_6алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный C_1-C_6алкил, незамещенный C_2-C_6алкенил, незамещенный C_2-C_6алкинил, незамещенный C_1-C_6гетероалкил или незамещенный C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_6алкенил, замещенный одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_2-C_6алкинил, замещенный одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^7

представляет собой C_1-C_6гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $NR^BC(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C(O)NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-SR^E$.

В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y) образуют 4-7-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y) образуют 4-7-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y) образуют 5- или 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y) образуют 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 5-членный гетероарил. Циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть замещены одним или несколькими R^9.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_2-C_6алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_2-C_6алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой незамещенный C_1-C_6алкил, незамещенный C_2-C_6алкенил, незамещенный C_2-C_6алкинил, незамещенный C_1-C_6галогеналкил или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_2-C_6алкенил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_2-C_6алкинил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой C_1-C_6гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^{11}.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероциклил. В некоторых

вариантах осуществления R^8 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероциклил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R^{11}.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-NR^BC(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-C(O)NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-SR^E$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой $-S(O)_xR^D$.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_2-C_6алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_2-C_6алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой незамещенный C_1-C_6алкил, незамещенный C_2-C_6алкенил, незамещенный C_2-C_6алкинил, незамещенный C_1-C_6галогеналкил или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_2-C_6алкенил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_2-C_6алкинил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1-C_6гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^{11}.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил,

незамещенный арил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой гетероциклил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R^{11}. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R^{11}.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-NR^BC(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-C(O)NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-SR^E$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-S(O)_xR^D$.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод).

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1-C_6галогеналкил (например, $-CF_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-OR^A$.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1-C_6алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1-C_6алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1-C_6алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $-S(O)_xR^D$.

В некоторых вариантах осуществления каждый или оба из R^B, R^C независимо

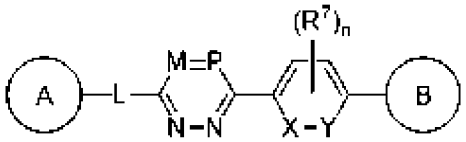
представляют собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^B и R^C независимо представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^B и R^C представляет собой водород, а другой из R^B и R^C представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10} (например, 1, 2 или 3 R^{10}).

В некоторых вариантах осуществления каждый или оба из R^D, R^E независимо представляют собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил (например, бензил) или C_1-C_6алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^D и R^E независимо представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1-C_6алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1-C_6алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1-C_6гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1-C_6алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1-C_6алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1-C_6алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1-C_6алкиленгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления m представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2). В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 0 до 4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах осуществления n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления n равняется 3. В некоторых вариантах

осуществления n равняется 4. В некоторых вариантах осуществления x представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2). В некоторых вариантах осуществления x равняется 0. В некоторых вариантах осуществления x равняется 1. В некоторых вариантах осуществления x равняется 2.

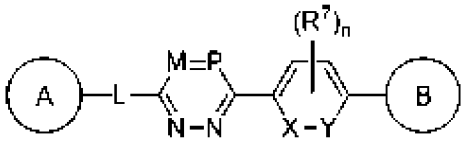
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-b),



(I-b), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O)$_x$-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4; каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}); каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -N$R^B$$R^C$, -N$R^B$C(O)$R^D$, -$NO_2$, -C(O)N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$, -C(O)O$R^D$, -S$R^E$ или -S(O)$_x$$R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -N$R^B$$R^C$, -C(O)$R^D$ или -C(O)OR^D; R^{5a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -OR^F; R^{5b} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или C(O)R^D; каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил,

галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11}; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10}; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил или галоген; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описано соединение формулы (I-c),

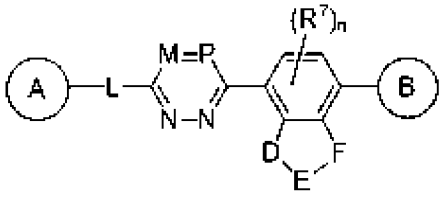


(I-c), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$ или $-C(O)N(R^3)-$, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4; каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, $C(R^{5a})$, $C(R^{5a})(R^{5b})$, N или $N(R^{5c})$, где связь между X и Y может представлять собой

одинарную или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой $C(R^{5a})(R^{5b})$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или $-OR^A$; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^{5a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или $-OR^F$; R^{5b} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $C(O)R^D$; каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11}; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное

гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10}; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил или галоген; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d),



(I-d),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой C(R^{5d}), C(R^{5d})(R^{5e}), N, N(R^{5f}), S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил,

C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

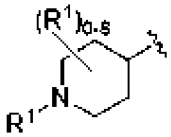
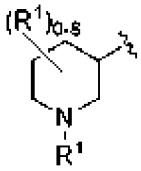
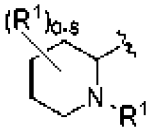
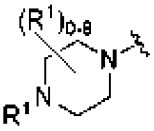
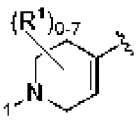
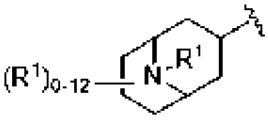
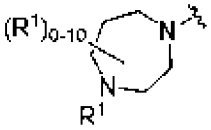
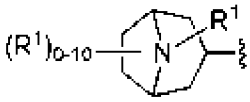
каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

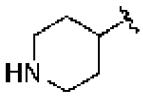
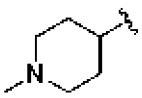
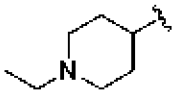
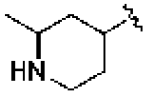
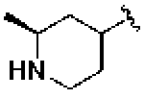
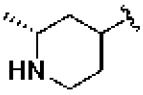
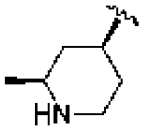
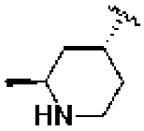
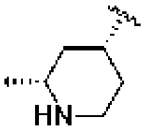
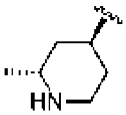
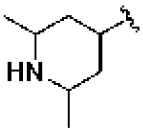
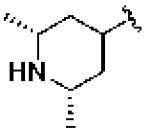
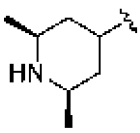
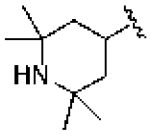
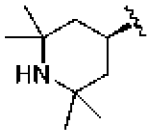
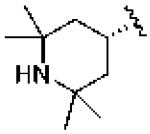
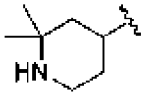
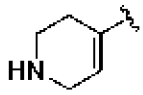
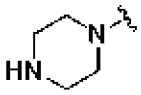
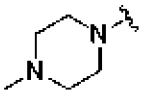
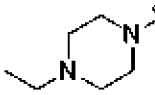
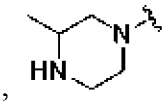
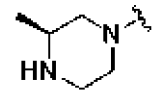
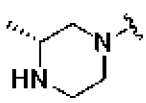
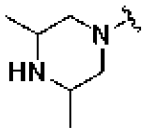
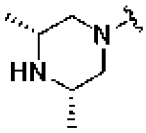
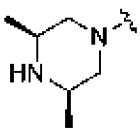
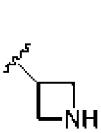
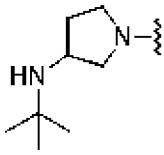
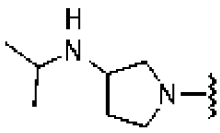
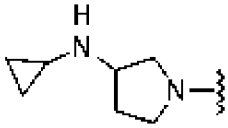
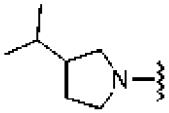
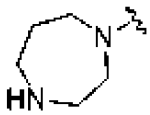
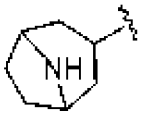
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

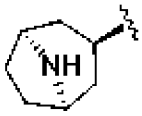
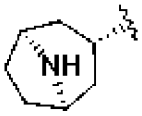
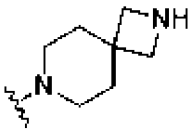
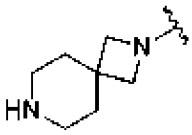
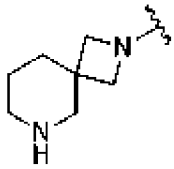
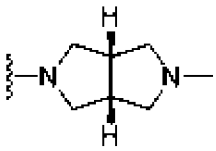
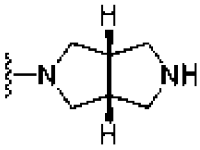
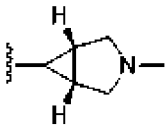
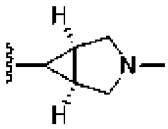
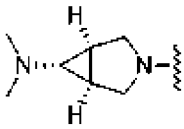
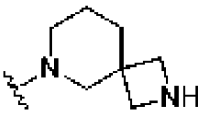
каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

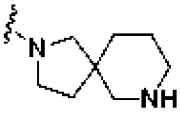
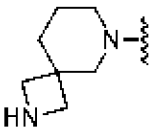
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

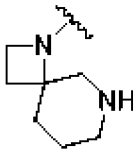
x равняется 0, 1 или 2.

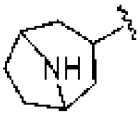
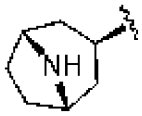
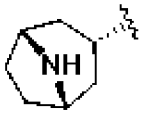
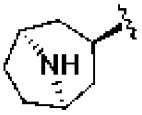
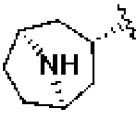
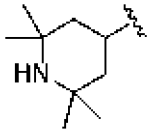
В некоторых вариантах осуществления A выбран из ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе.

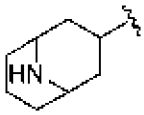
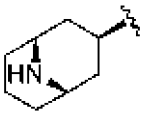
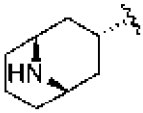
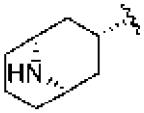
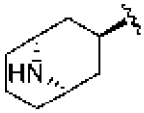
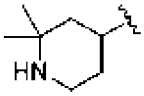
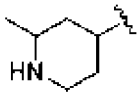
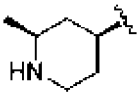
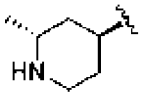
В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  , , , .

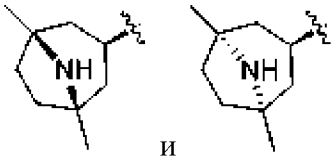












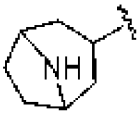
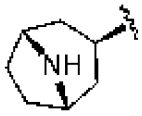
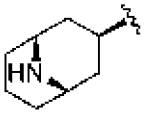
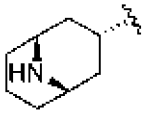
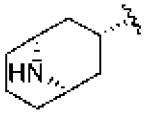
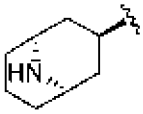



и

.

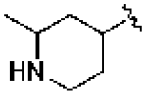
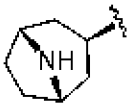
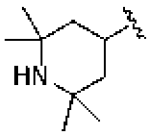
В некоторых вариантах осуществления А выбран из 






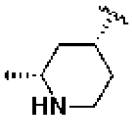
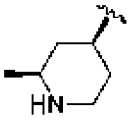
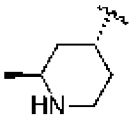
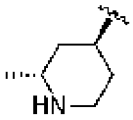
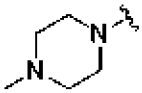
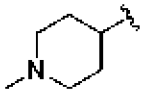
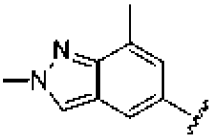
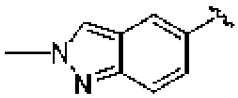










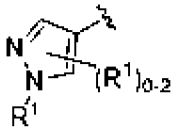
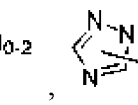
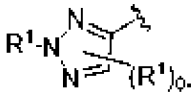
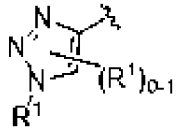
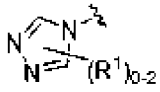
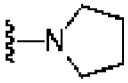
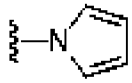
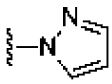
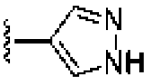
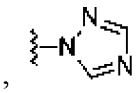
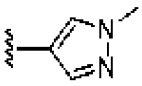
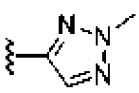
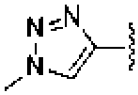
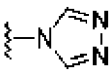
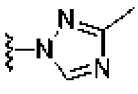
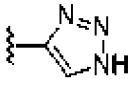
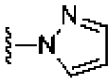
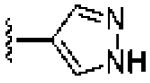
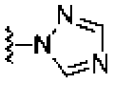
и

.

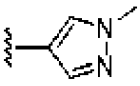
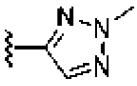
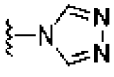
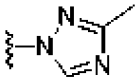
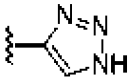
В некоторых вариантах осуществления А выбран из 





и

.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 
. В некоторых вариантах

осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления B выбран из , , ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  .

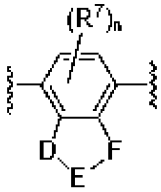
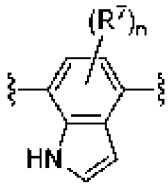
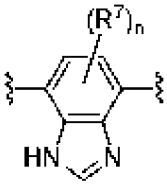
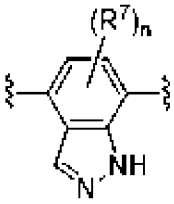
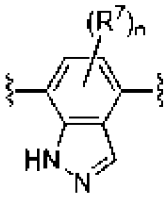
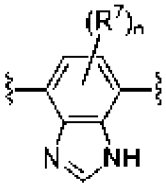
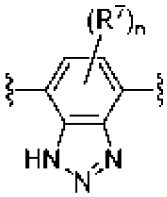
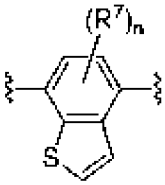
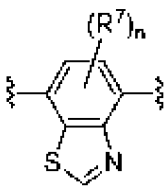
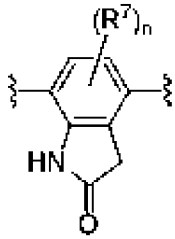
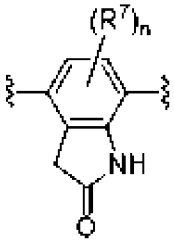
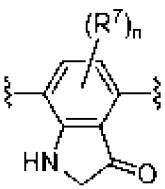
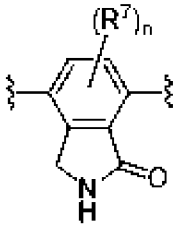
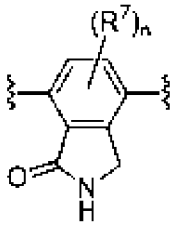
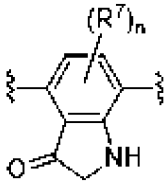
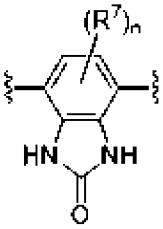
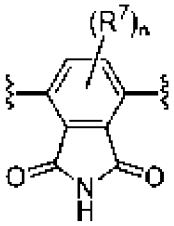
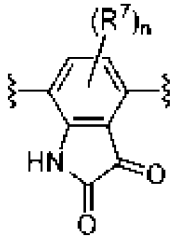
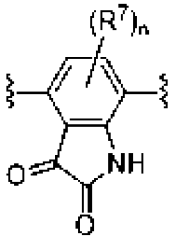
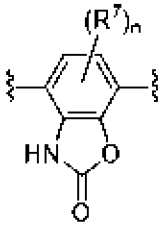
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, E представляет собой $C(R^{5d})$, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой NH, а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой CH или N.

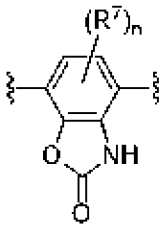
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH), а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой O или $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$ (например, CH), E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой C(O), и F представляет собой NH.

В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например CH). В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH), и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой CH, и F

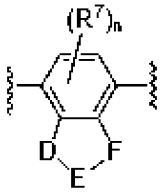
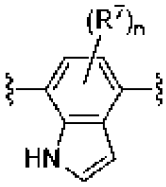
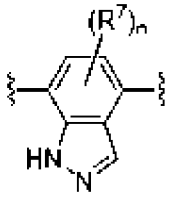
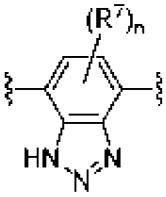
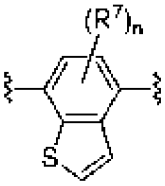
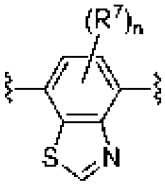
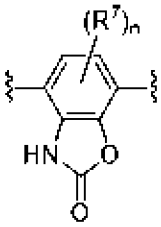
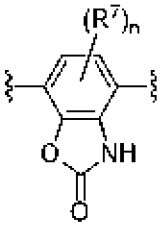
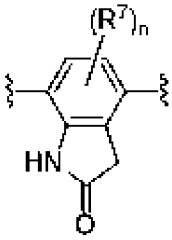
представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой CH.

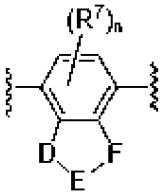
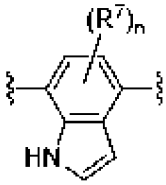
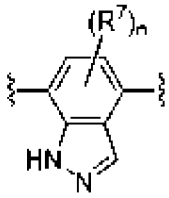
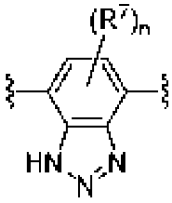
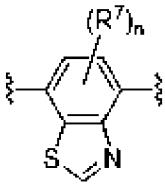
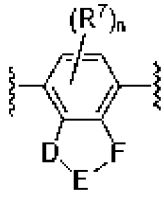
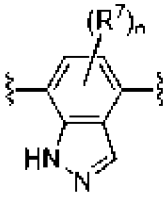
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и E независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой CH_2. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CH_2, E представляет собой NH, и F представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой CH, и F представляет собой C(O).

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и

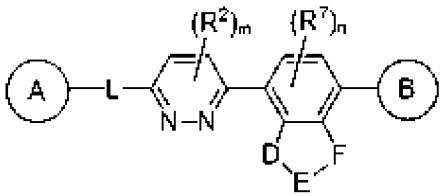


или их таутомера, где R^7 и n являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e),



(I-e),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из D, E и F независимо представляет собой C(R^{5d}), C(R^{5d})(R^{5e}), N, N(R^{5f}), S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно

замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

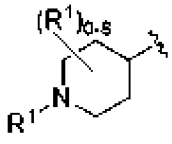
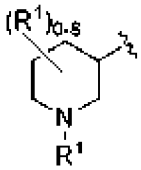
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

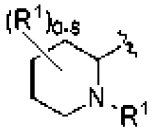
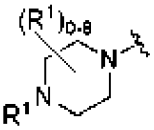
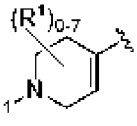
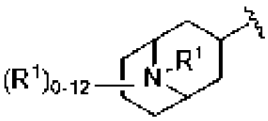
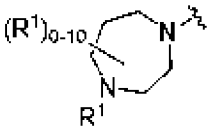
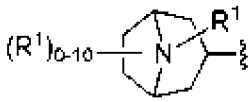
каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

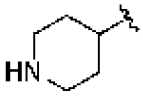
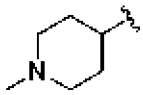
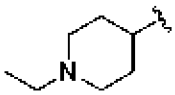
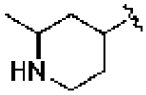
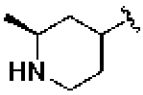
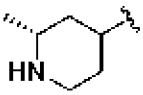
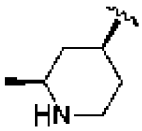
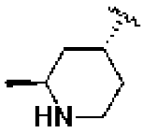
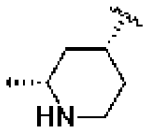
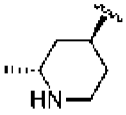
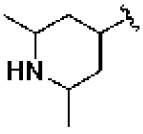
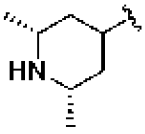
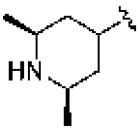
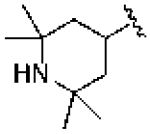
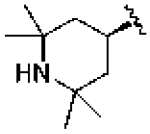
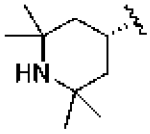
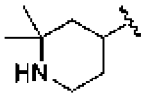
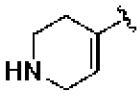
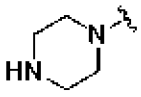
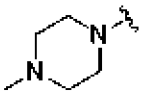
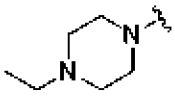
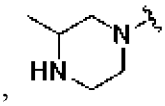
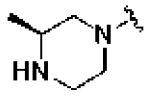
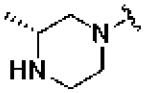
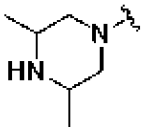
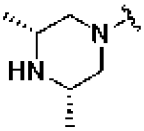
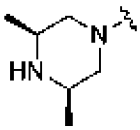
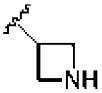
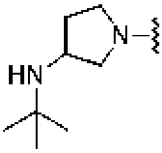
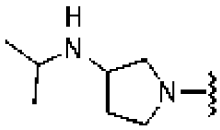
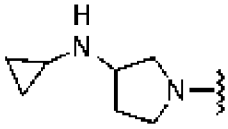
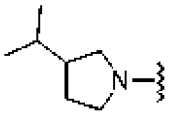
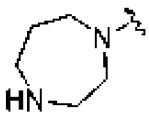
m равняется 0, 1 или 2;

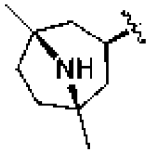
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

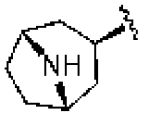
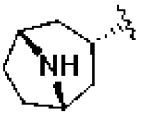
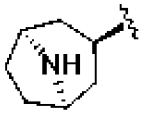
x равняется 0, 1 или 2.

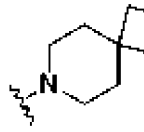
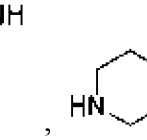
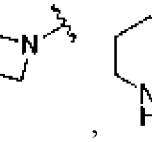
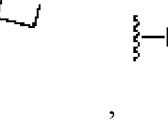
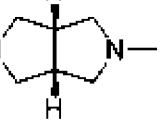
В некоторых вариантах осуществления A выбран из ,  ,  ,

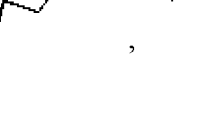
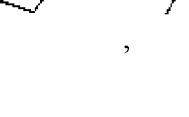





и

, где R^1 является таким, как определено в данном документе.

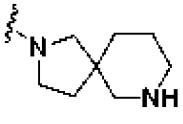
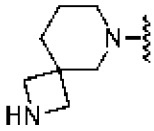
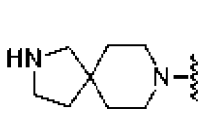
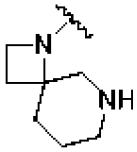
В некоторых вариантах осуществления A выбран из 

































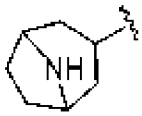
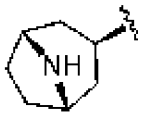
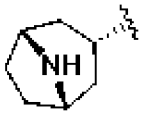
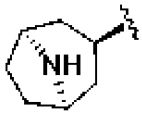
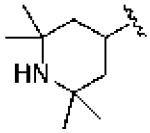
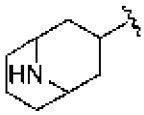
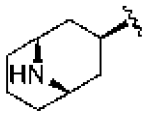
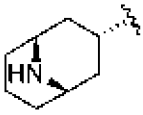
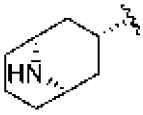
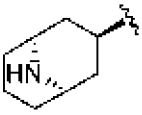
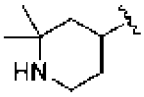
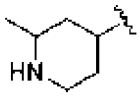
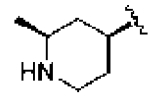
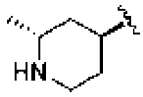
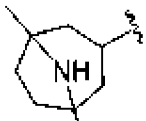
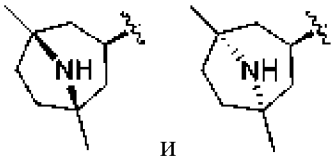


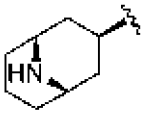
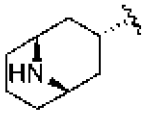
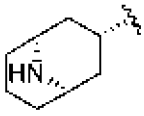
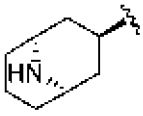




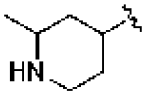
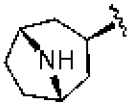
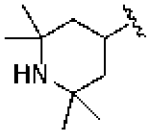
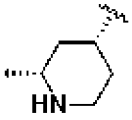
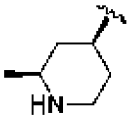






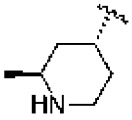
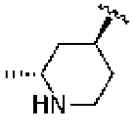
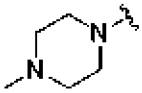
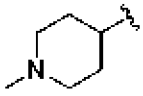
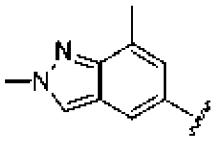
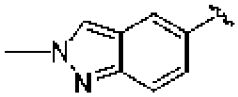



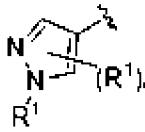
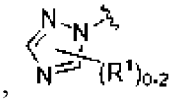
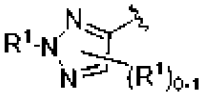
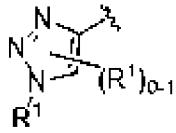
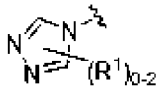
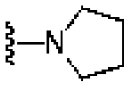
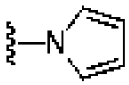
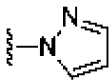
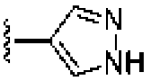
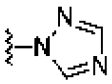
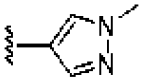
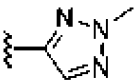
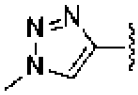
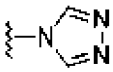
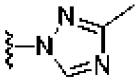
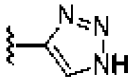
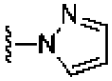
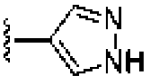
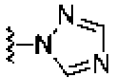
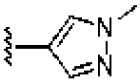
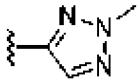
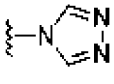
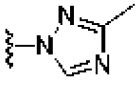



и


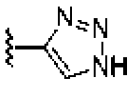
В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , 
и
.

В некоторых вариантах осуществления A выбран из , ,  ,  ,  , 
и
.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления B выбран из , , ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления B представляет собой  .

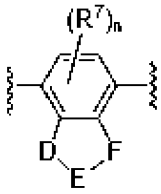
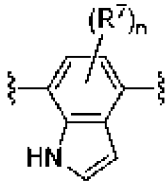
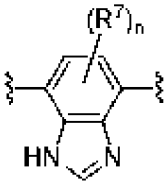
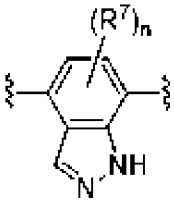
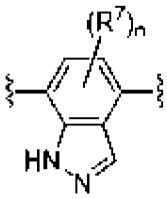
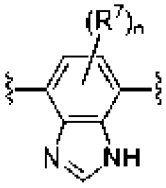
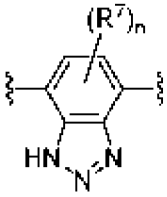
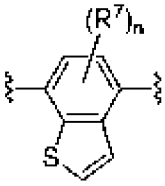
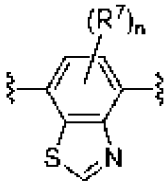
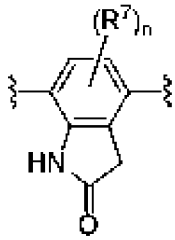
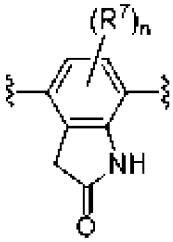
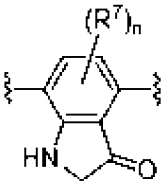
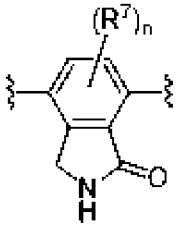
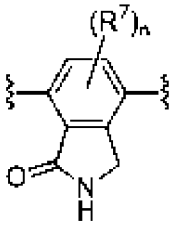
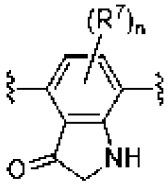
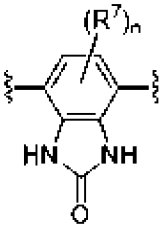
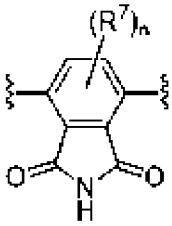
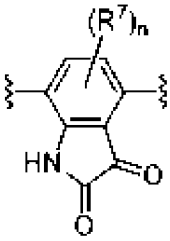
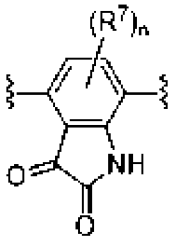
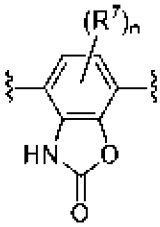
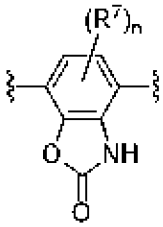
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, E представляет собой $C(R^{5d})$, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой NH, а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH), а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой O или $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$ (например, CH), E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой C(O), и F представляет собой NH.

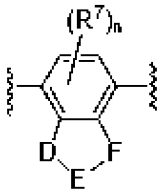
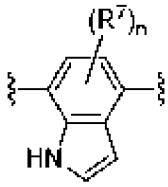
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например CH). В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH), и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой CH, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой CH.

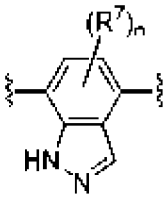
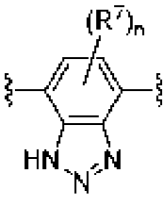
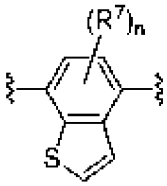
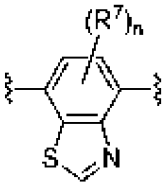
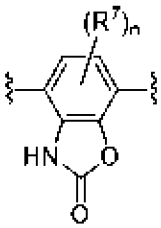
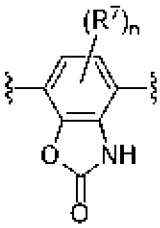
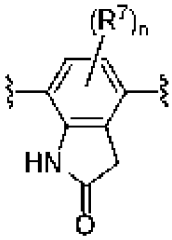
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо

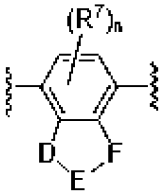
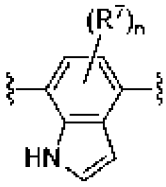
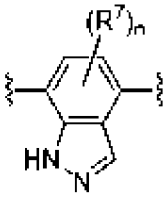
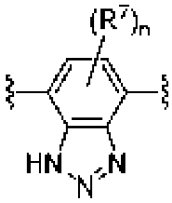
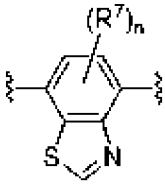
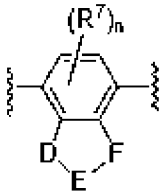
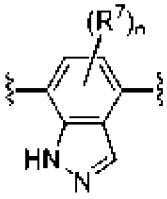
представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и E независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой CH_2. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CH_2, E представляет собой NH, и F представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой CH, и F представляет собой C(O).

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и 

или их таутомера, где R^7 и n являются такими, как определено выше.

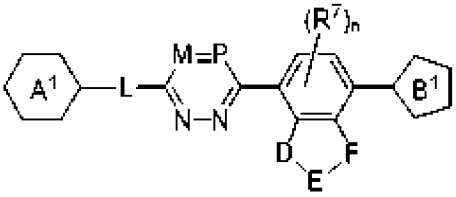
В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,







и

.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,


и

. В некоторых вариантах осуществления

представляет собой

.

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NH-.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f),


(I-f),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или

стереоизомер, где

A^1 представляет собой 6-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

B^1 представляет собой 5-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1,

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой C, C(R^{5d}), C(R^{5d})(R^{5e}), N, N(R^{5f}), S или O;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-

C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

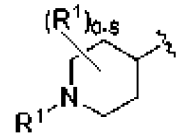
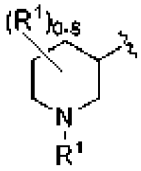
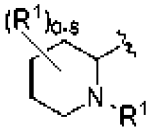
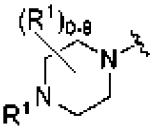
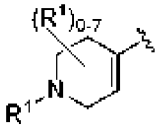
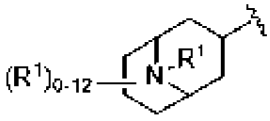
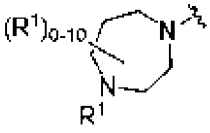
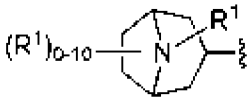
каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

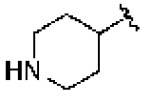
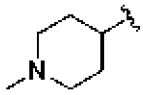
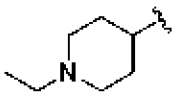
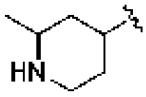
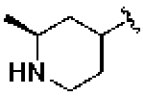
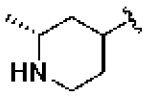
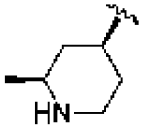
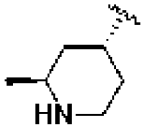
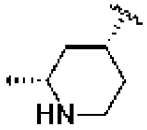
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

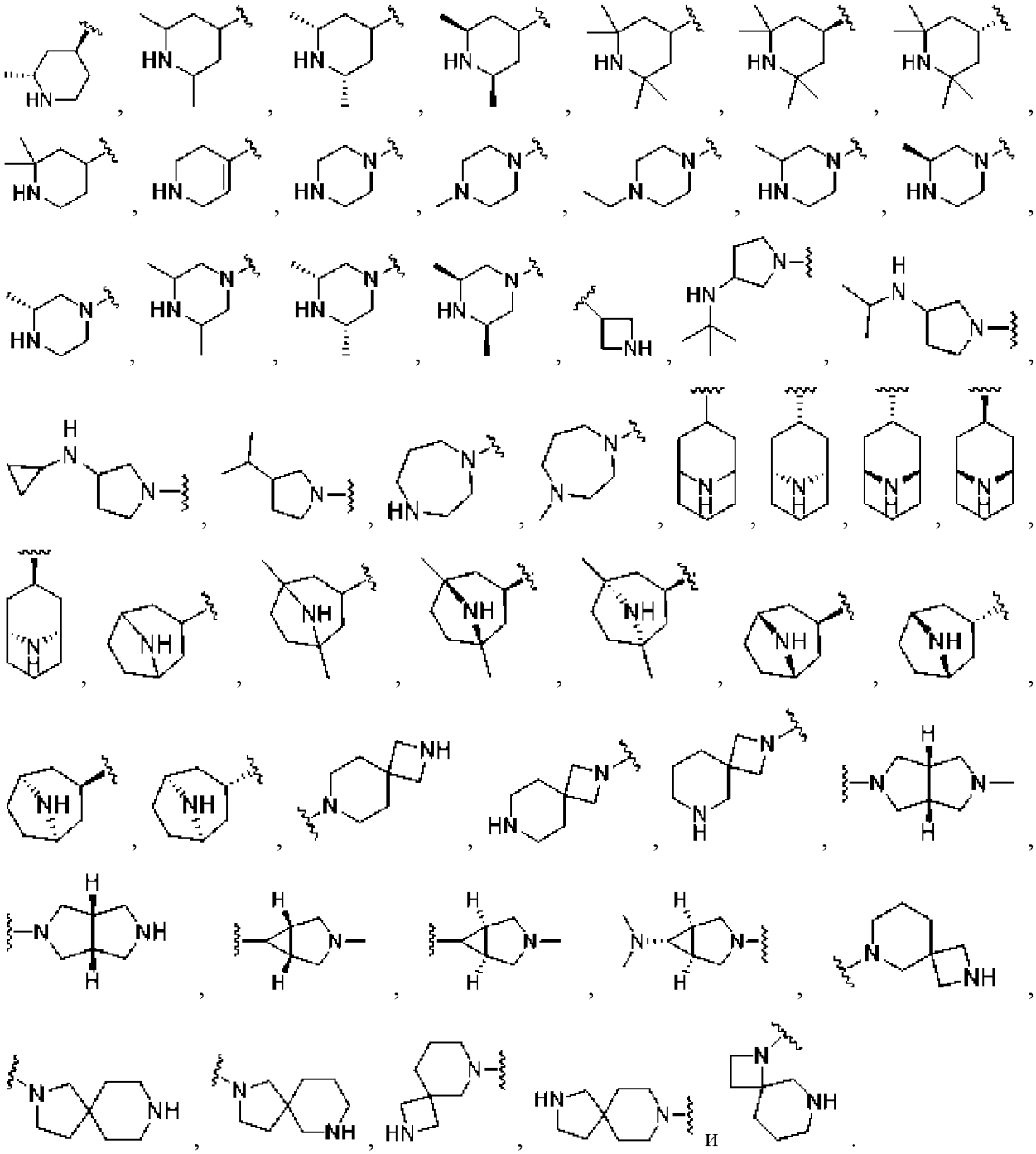
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

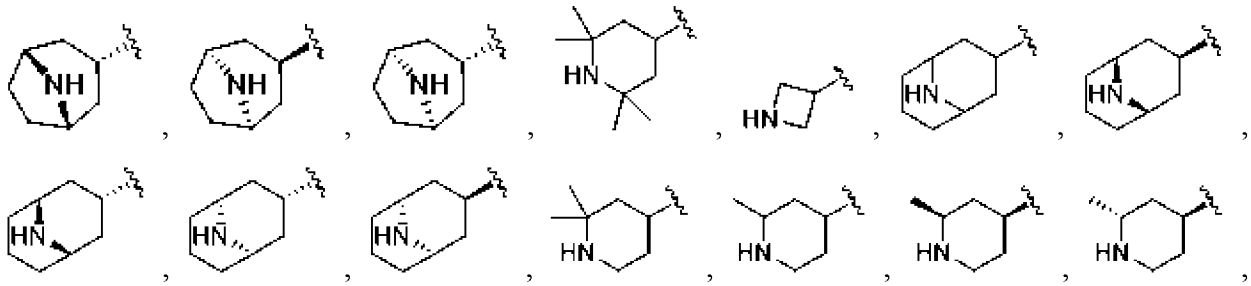
x равняется 0, 1 или 2.

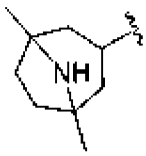
В некоторых вариантах осуществления A выбран из ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



В некоторых вариантах осуществления A выбран из

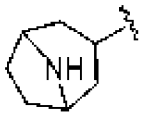


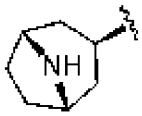


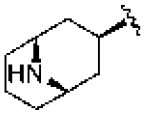
,

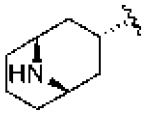
и

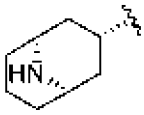
.

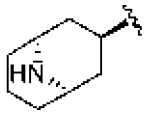
В некоторых вариантах осуществления A выбран из 

, 

, 

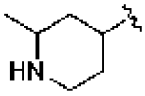
, 

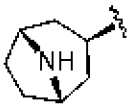
, 

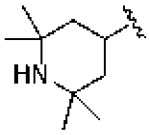
, 

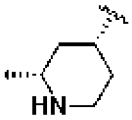
и

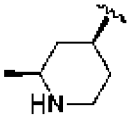
.

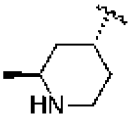
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

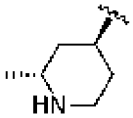
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

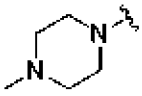
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

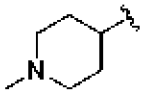
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

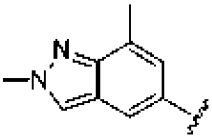
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

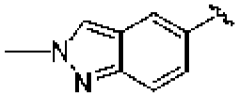
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

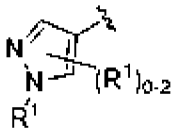
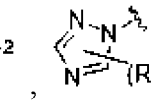
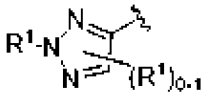
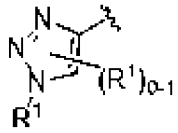
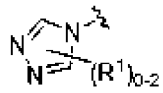
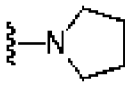
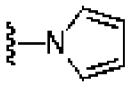
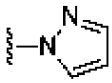
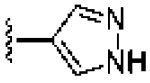
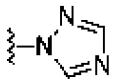
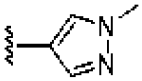
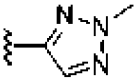
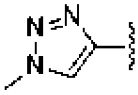
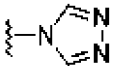
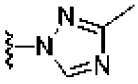
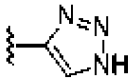
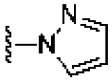
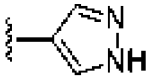
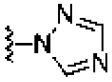
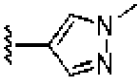
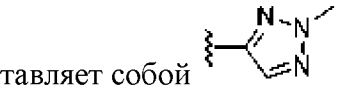
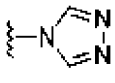
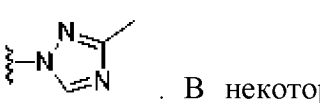
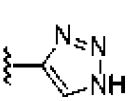
. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 

.

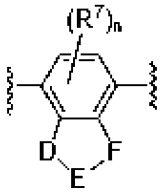
В некоторых вариантах осуществления B выбран из , , ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является таким, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  .

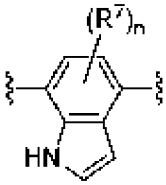
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления каждые три из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$ или N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, E представляет собой $C(R^{5d})$, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой NH, а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH), а оставшиеся из D, E и F независимо представляют собой O или $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$ (например, CH), E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$ (например, C(O)), и F представляет собой $N(R^{5f})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, E представляет собой C(O), и F представляет собой NH.

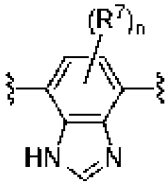
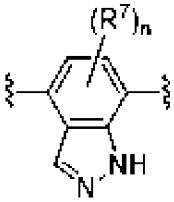
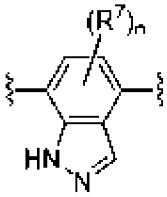
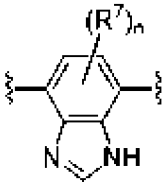
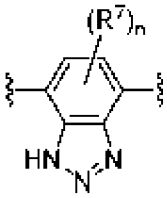
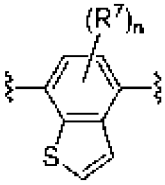
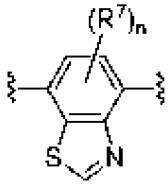
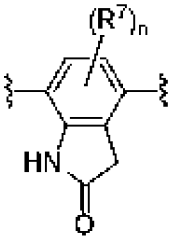
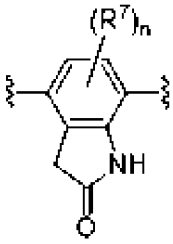
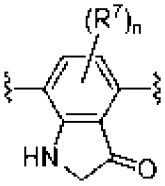
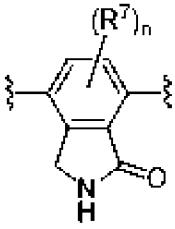
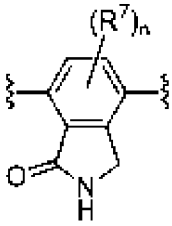
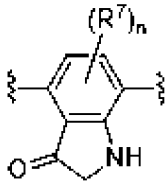
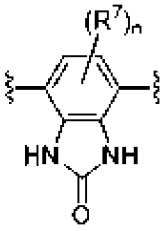
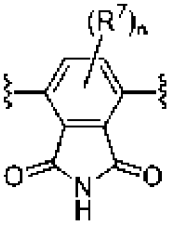
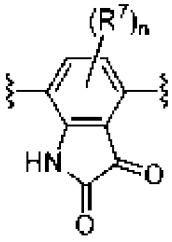
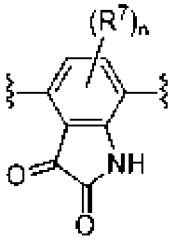
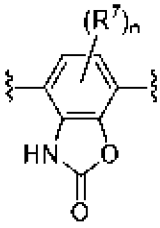
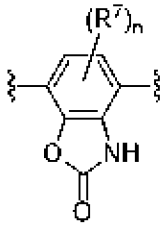
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например CH). В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой S, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой N или $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH), и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, E представляет собой CH, и F представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, а каждый из E и F независимо представляет собой CH.

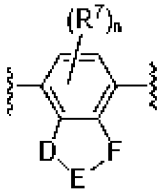
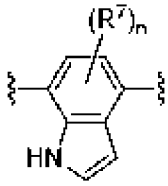
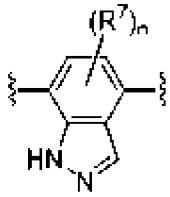
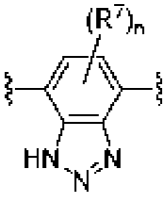
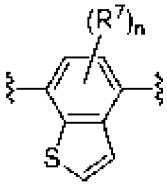
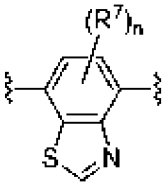
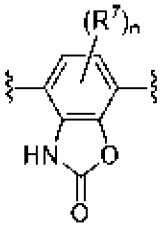
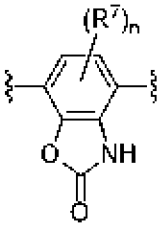
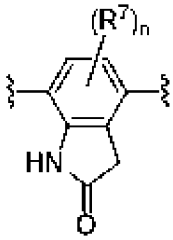
В некоторых вариантах осуществления один из D, E и F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из оставшихся из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления каждые два из D, E и F независимо представляют собой $N(R^{5f})$, а оставшийся из D, E и F представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и F независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления F представляет собой $N(R^{5f})$, а каждый из D и E независимо представляет собой $C(R^{5d})(R^{5e})$. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой C(O), и F представляет собой CH_2. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CH_2, E представляет собой NH, и F представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой NH, E представляет собой CH, и F представляет собой C(O).

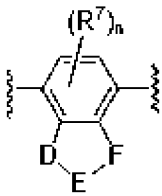
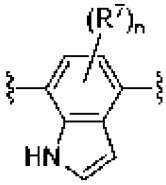
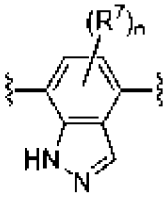
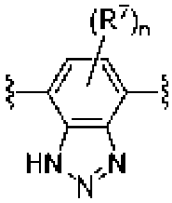
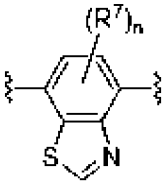
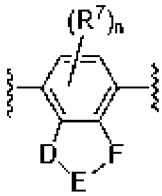
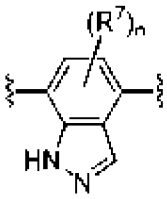
В некоторых вариантах осуществления 

выбран из 

,

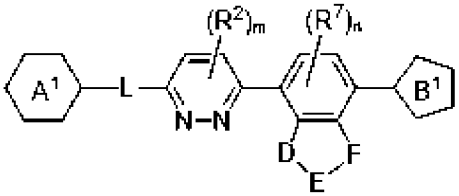

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

или их таутомера, где R^7 и n являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,

,

,

,

,

,

и

.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NH-.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g),



(I-g),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

A^1 представляет собой 6-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

B^1 представляет собой 5-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1,

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из D, E и F независимо представляет собой C, C(R^{5d}), C(R^{5d})(R^{5e}), N, N(R^{5f}), S или O;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-

C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или $-OR^A$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-

C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

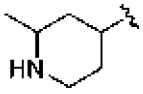
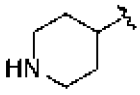
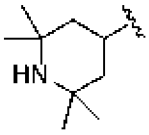
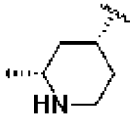
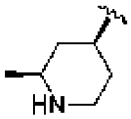
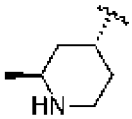
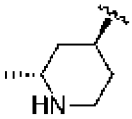
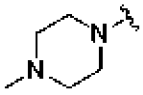
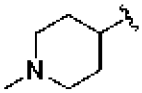
каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

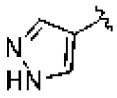
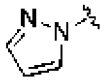
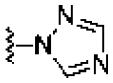
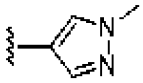
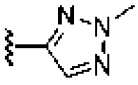
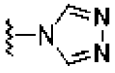
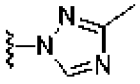
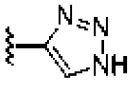
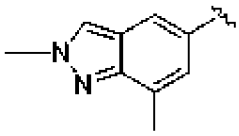
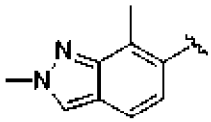
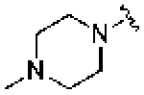
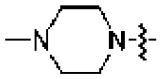
m равняется 0, 1 или 2;

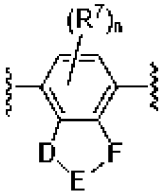
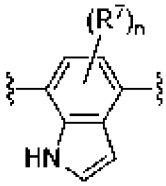
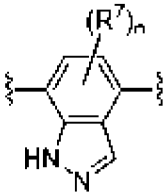
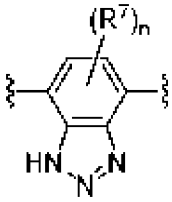
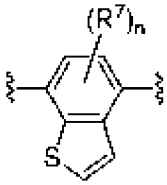
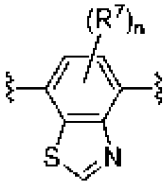
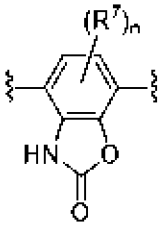
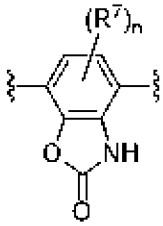
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

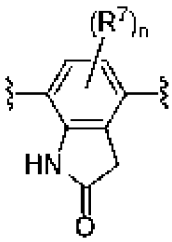
x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой  .

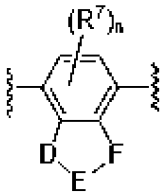
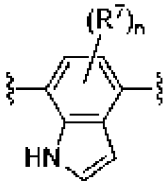
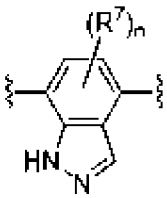
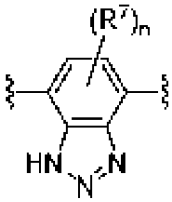
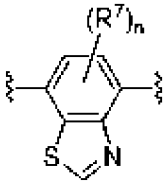
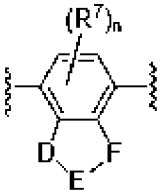
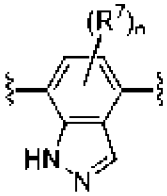
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный

одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой .

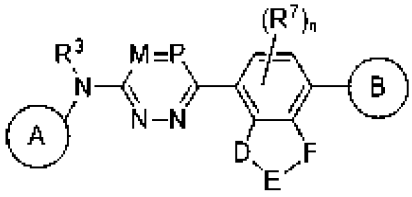
В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и



.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h),



(I-h),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$, $C(R^{5d})(R^{5e})$, N, $N(R^{5f})$, S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$ или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-

C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

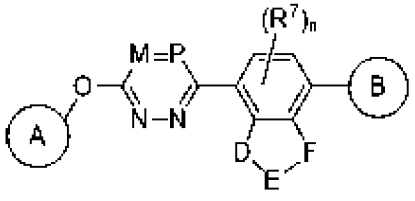
каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i),



(I-i),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$, $C(R^{5d})(R^{5e})$, N, $N(R^{5f})$, S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил,

C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

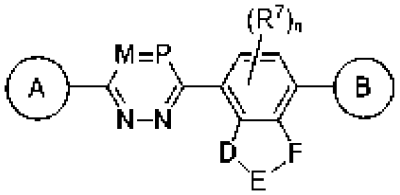
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j),



(I-j),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой $C(R^{5d})$, $C(R^{5d})(R^{5e})$, N, $N(R^{5f})$, S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или $-OR^A$;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

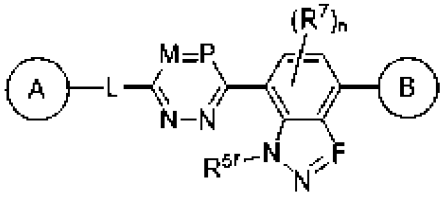
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-k),



(I-k),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -$N(R^3)$-, -$N(R^3)C(O)$- или -$C(O)N(R^3)$-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N;

F представляет собой $C(R^{5d})$ или N;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила,

галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

R^{5d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

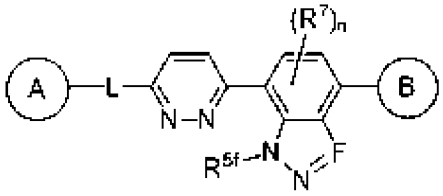
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой

соединение формулы (I-l),



(I-l),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

F представляет собой C(R^{5d}) или N;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

R^{5d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из

циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

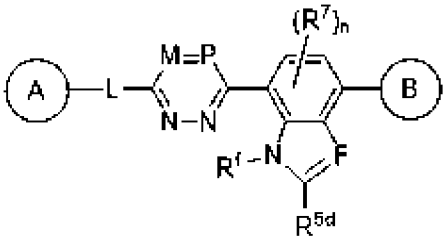
каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-m),



(I-m),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -

$N(R^3)$-, -$N(R^3)C(O)$- или -$C(O)N(R^3)$-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ или N;

F представляет собой $C(R^{5d})$ или N;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$C(O)R^D$ или -$C(O)OR^D$;

R^{5d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$ или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

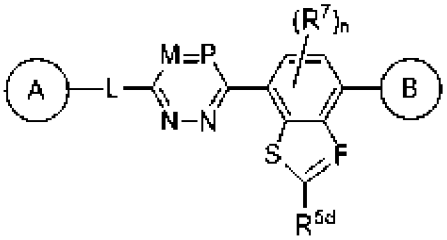
каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-n),



(I-n),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N;

F представляет собой C(R^{5d}) или N;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен

одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$C(O)R^D$ или -$C(O)OR^D$;

R^{5d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$ или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

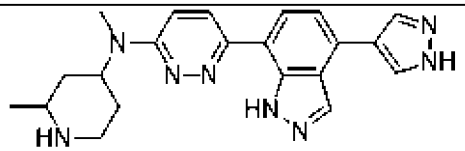
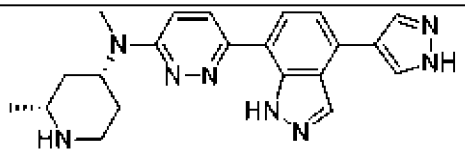
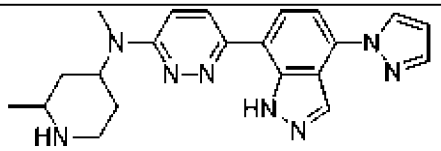
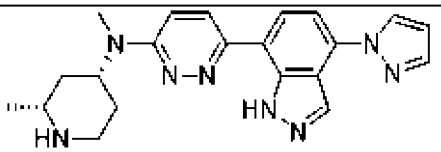
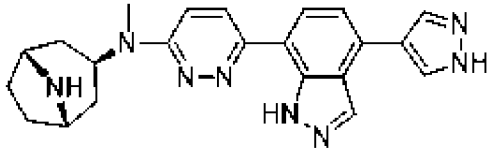
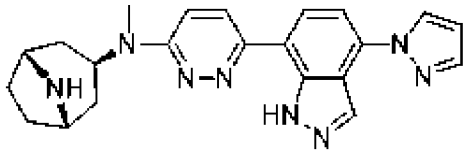
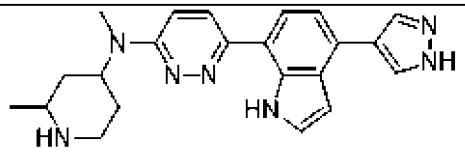
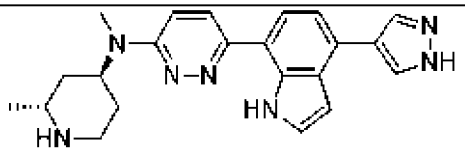
m равняется 0, 1 или 2;

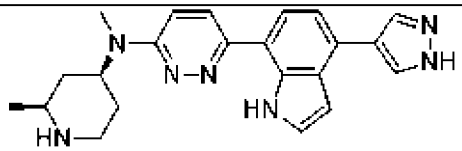
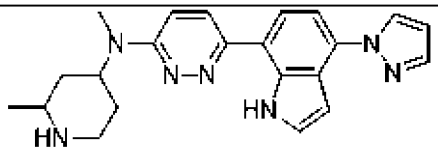
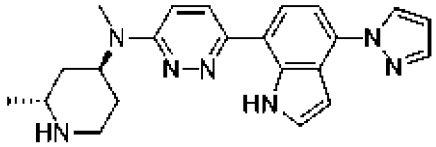
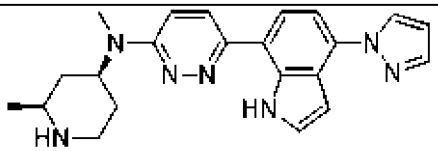
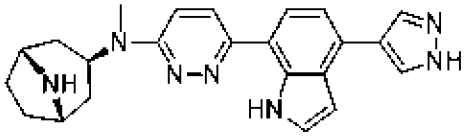
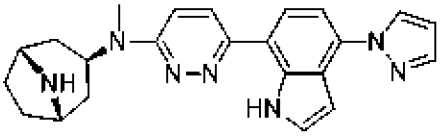
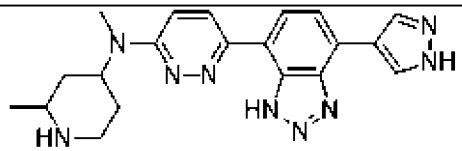
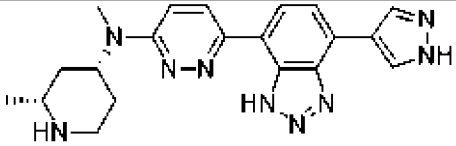
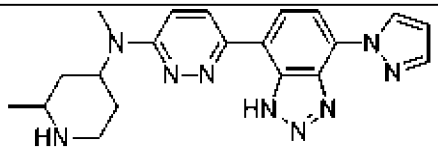
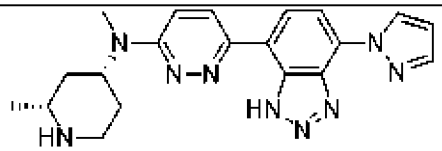
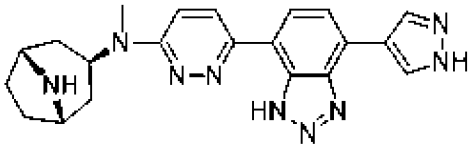
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

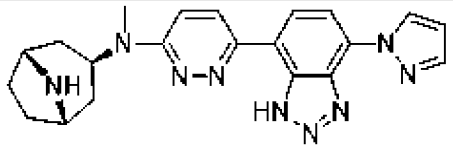
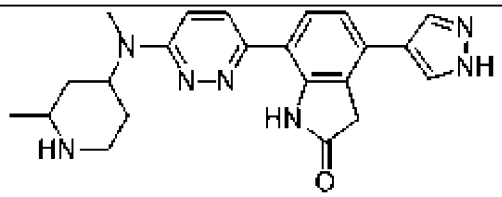
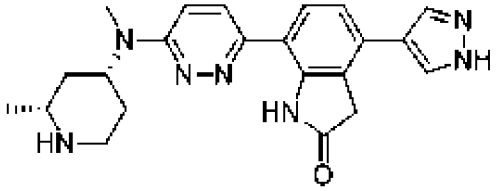
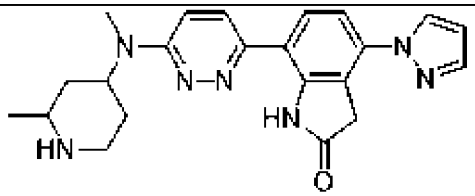
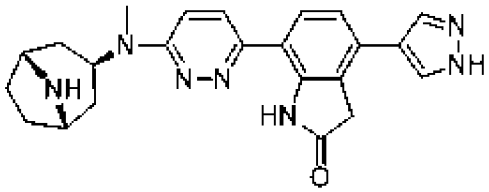
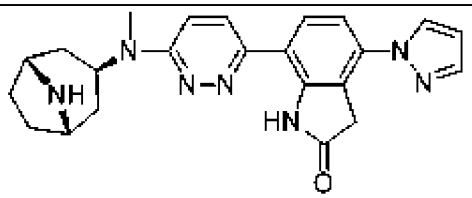
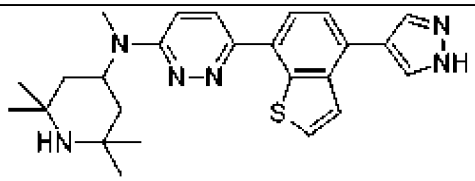
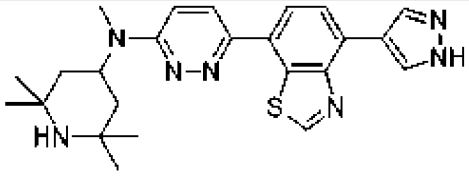
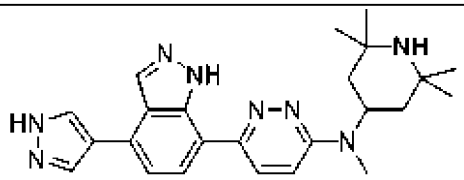
x равняется 0, 1 или 2.

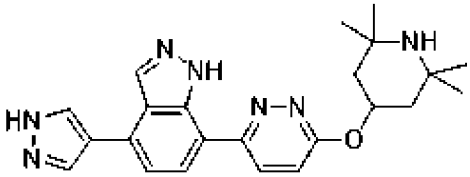
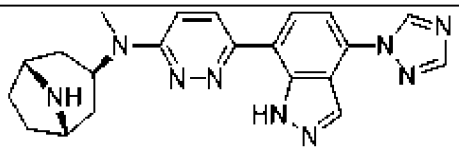
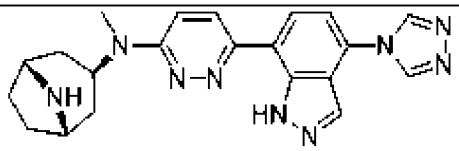
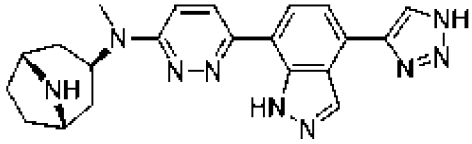
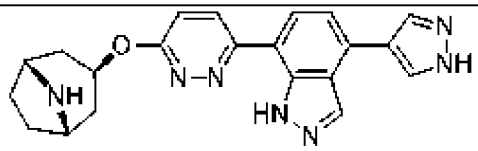
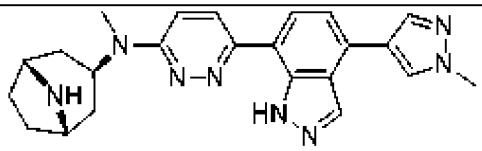
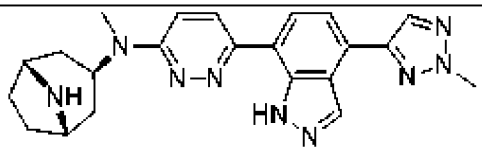
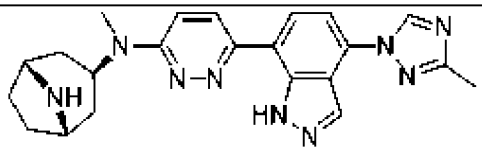
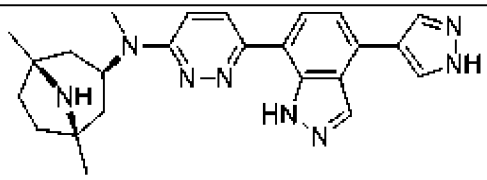
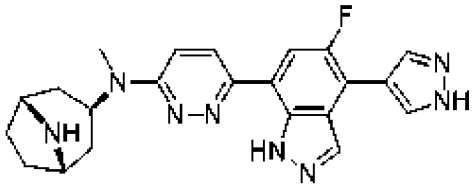
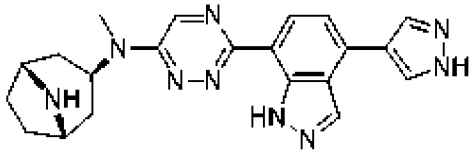
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

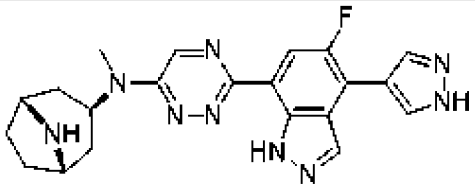
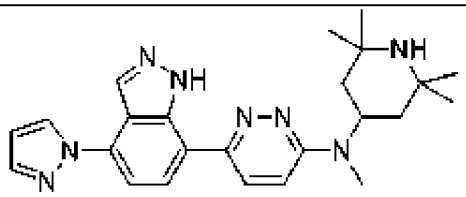
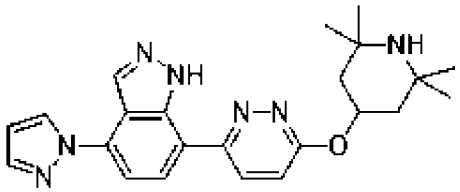
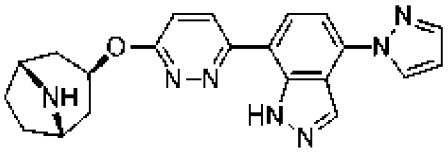
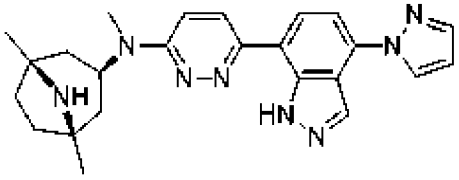
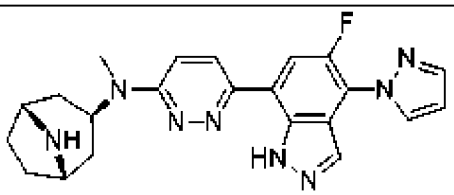
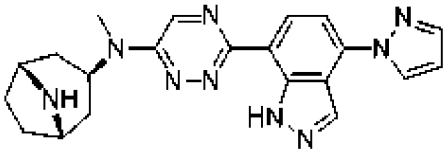
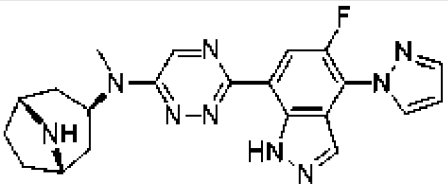
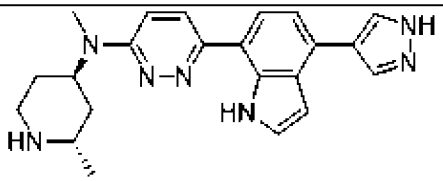
Таблица 1. Иллюстративные соединения

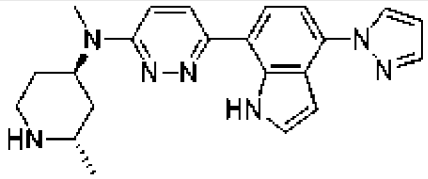
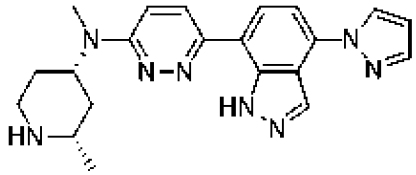
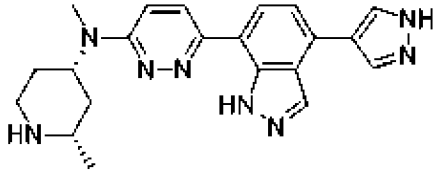
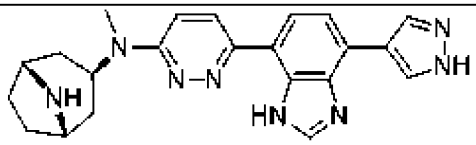
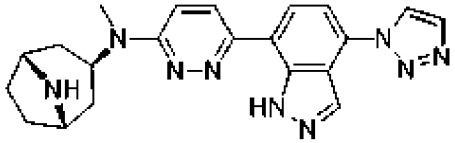
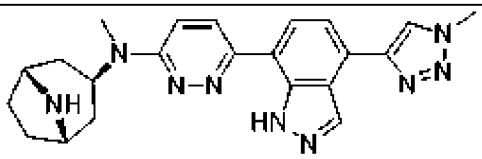
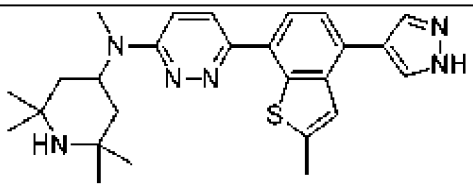
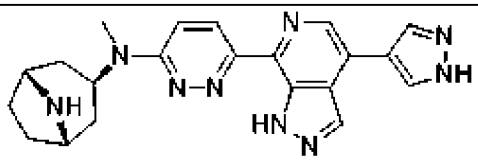
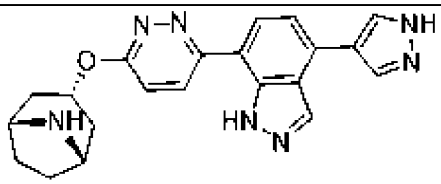
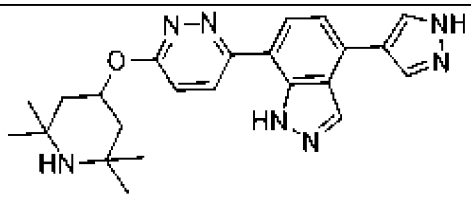
№ соединения	Структура
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

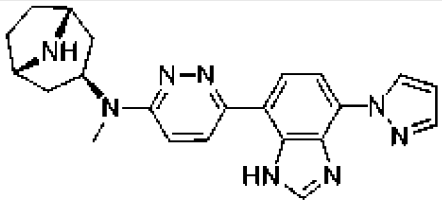
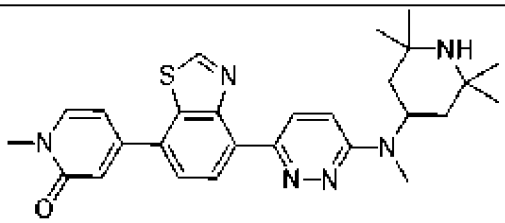
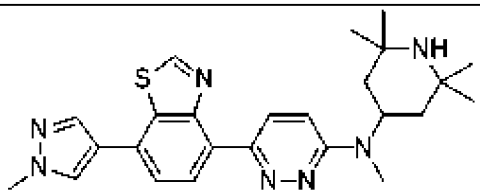
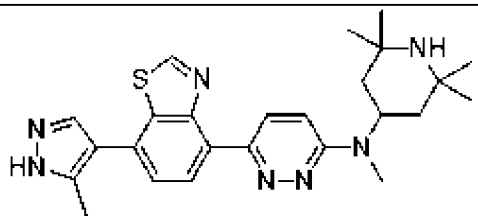
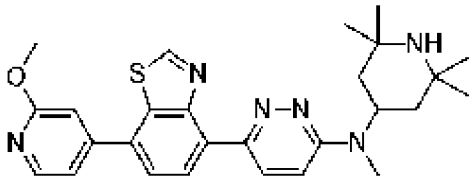
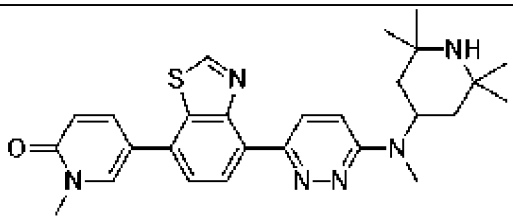
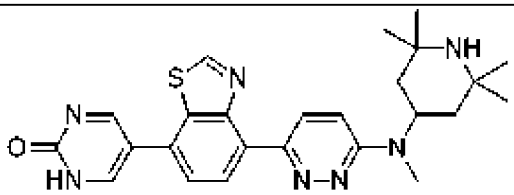
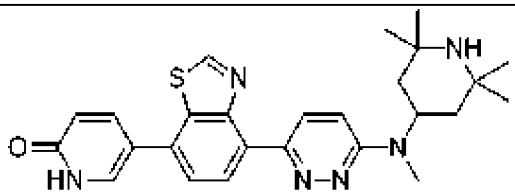
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

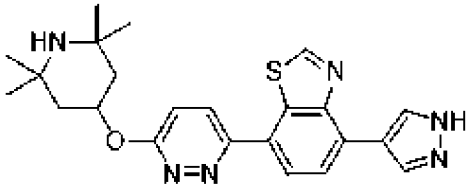
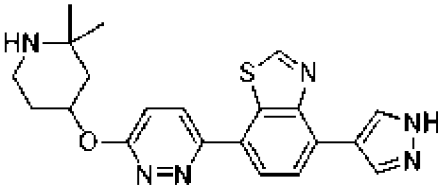
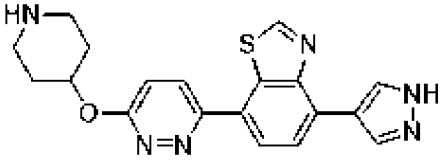
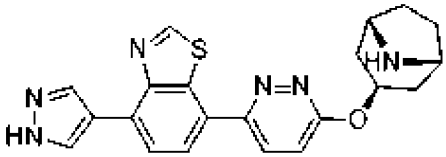
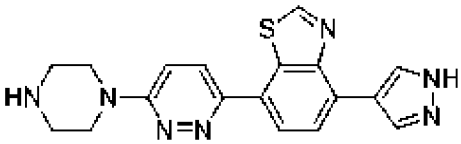
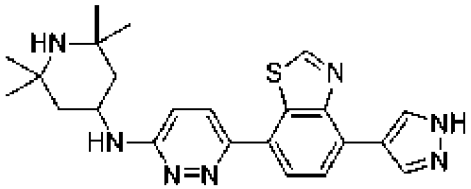
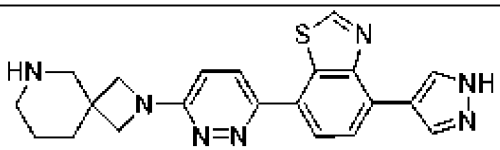
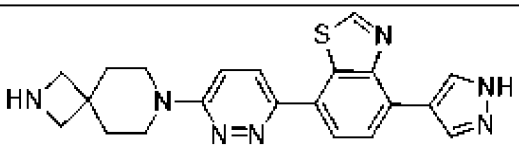
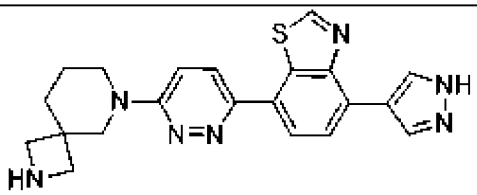
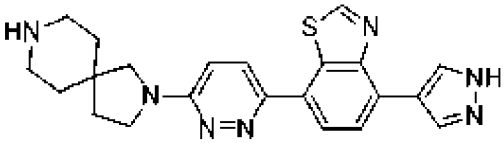
119	
120	
121	
122	
123	
124	
131	
132	
137	

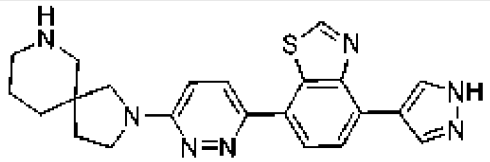
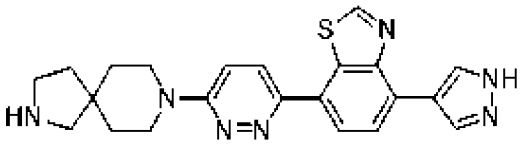
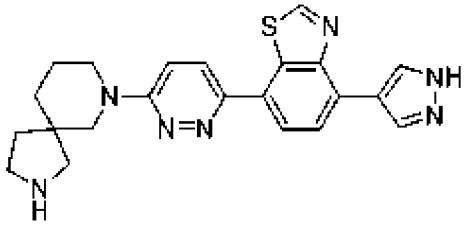
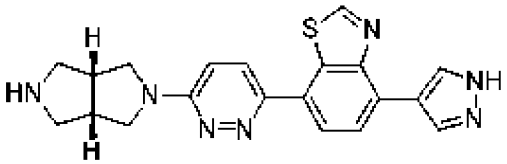
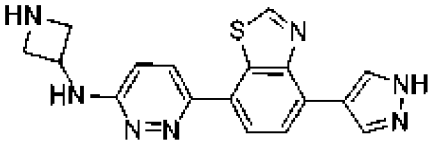
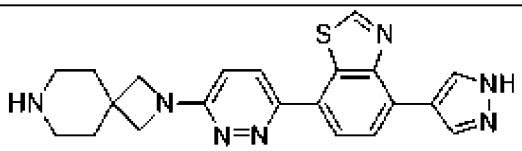
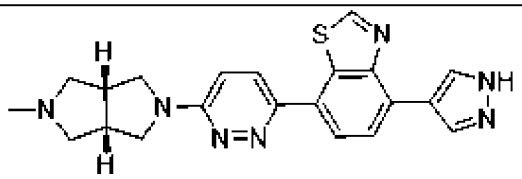
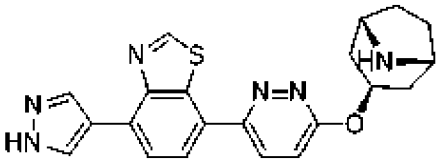
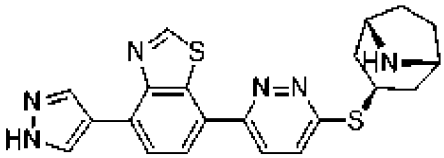
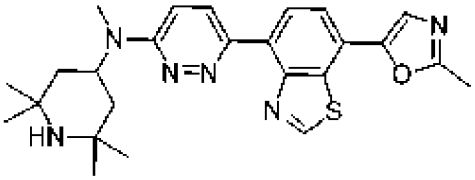
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

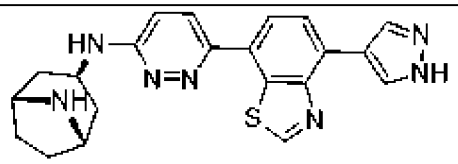
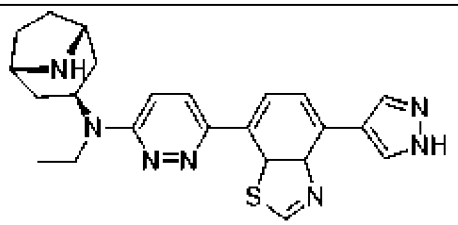
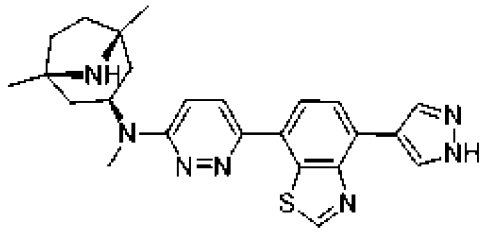
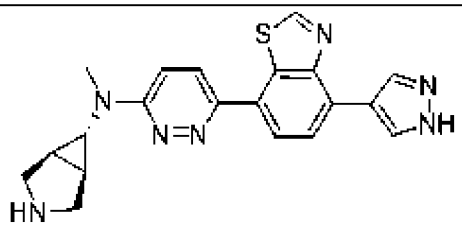
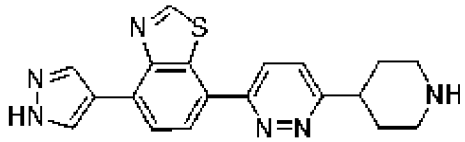
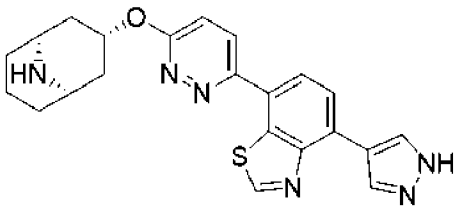
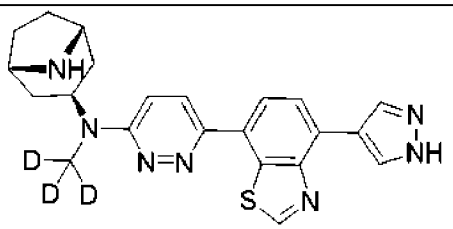
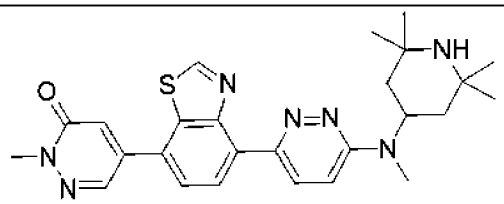
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

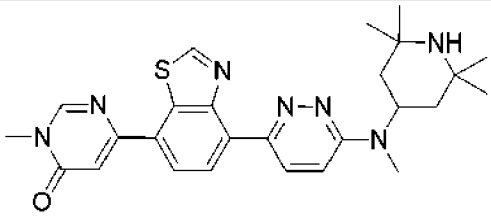
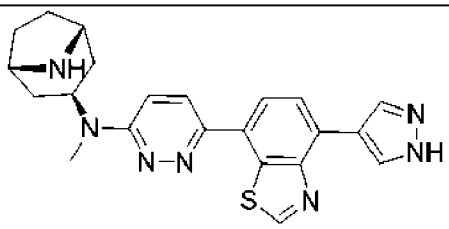
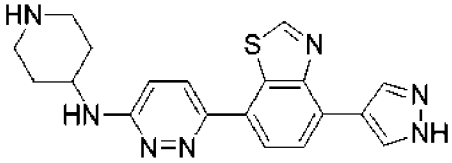
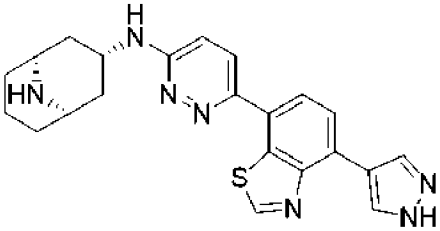
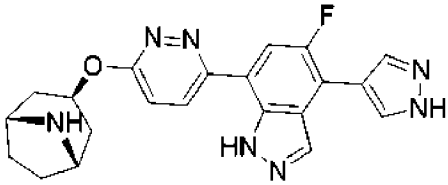
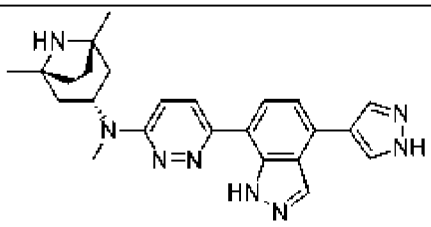
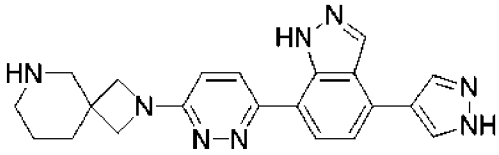
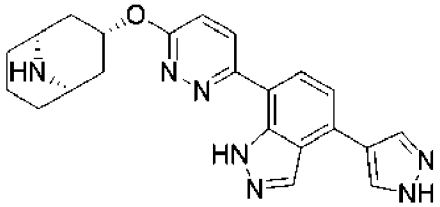
158	
159	
160	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

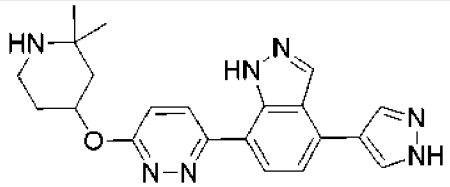
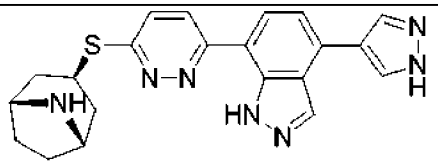
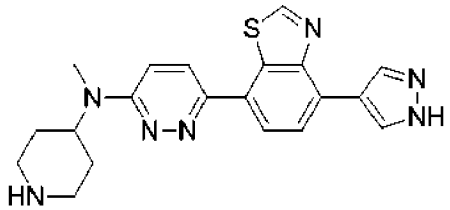
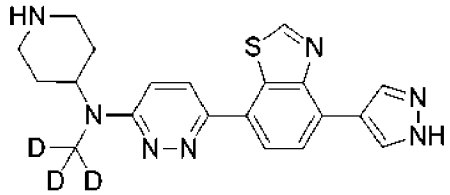
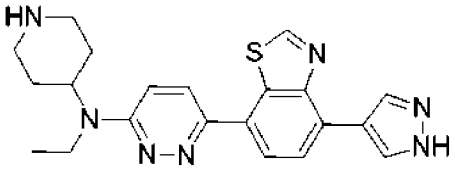
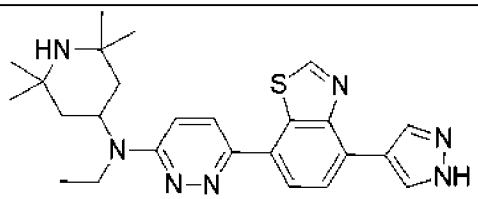
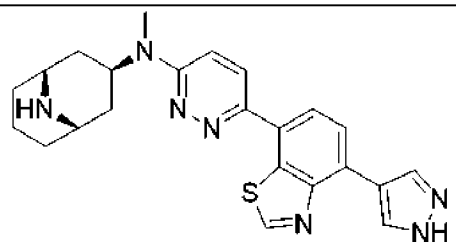
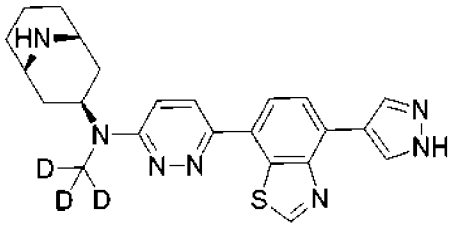
170	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

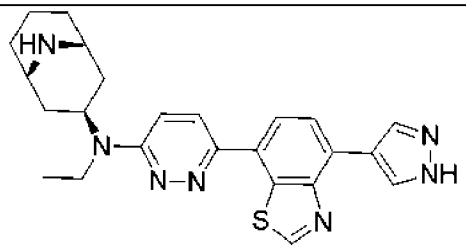
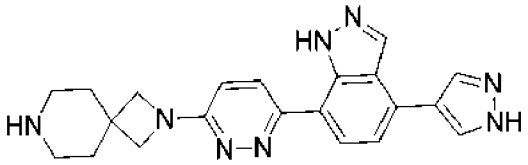
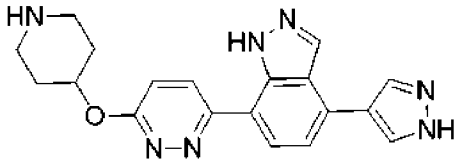
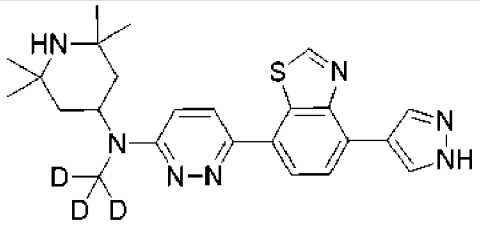
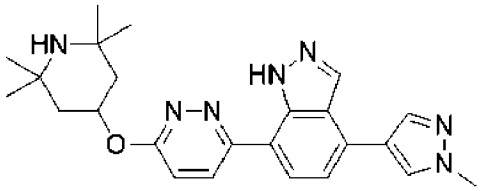
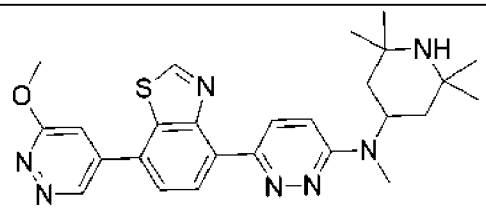
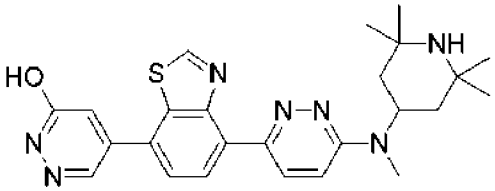
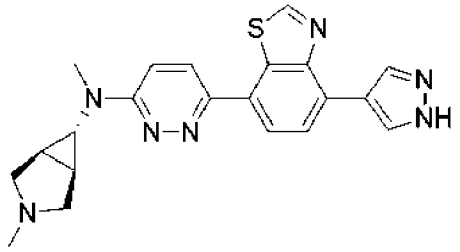
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	

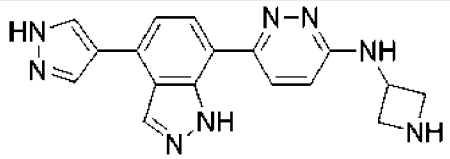
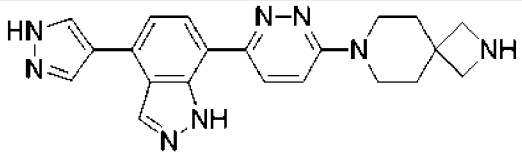
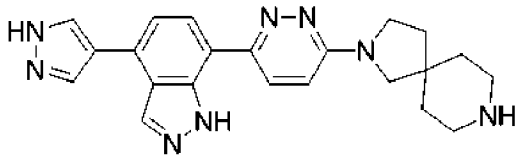
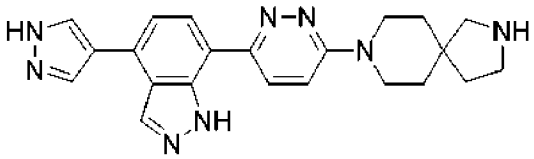
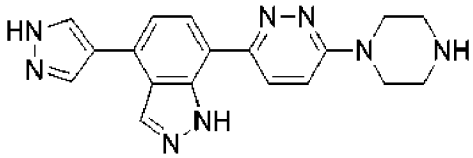
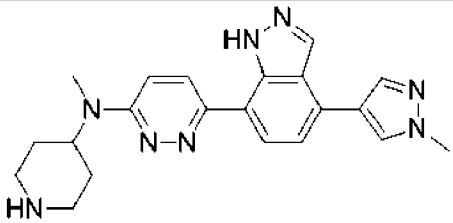
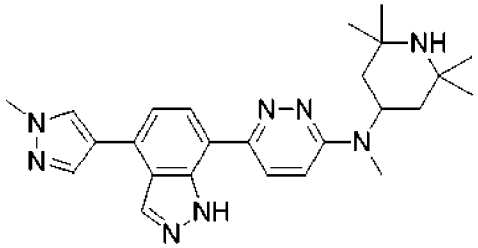
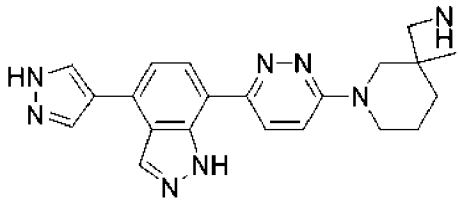
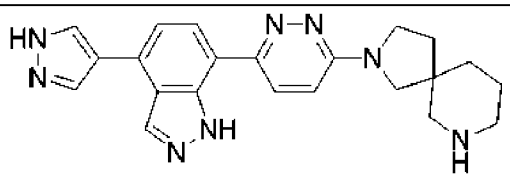
191	
192	
193	
194	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

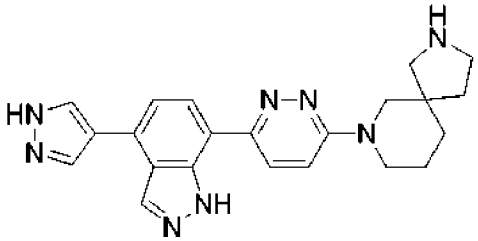
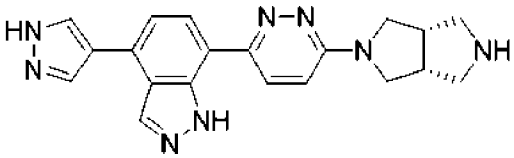
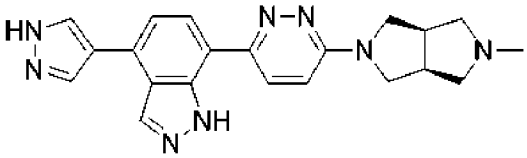
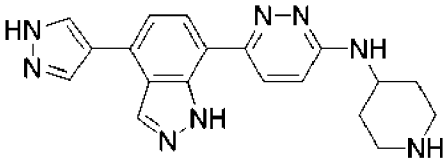
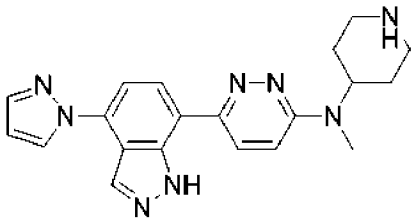
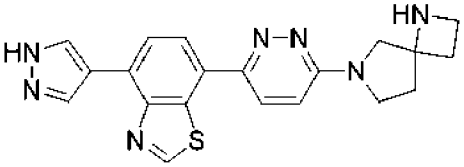
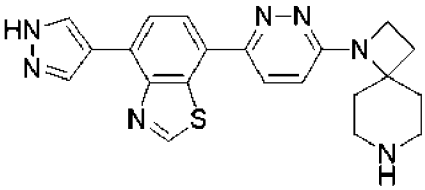
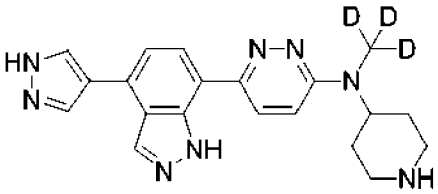
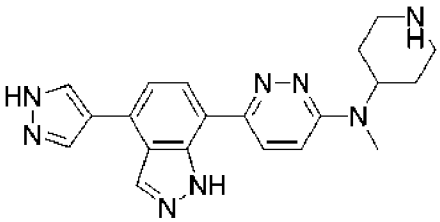
202	
203	
204	
205	
206	
209	
210	
211	

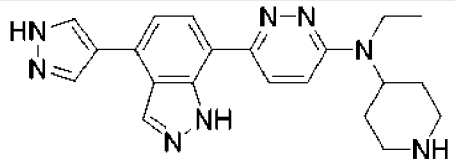
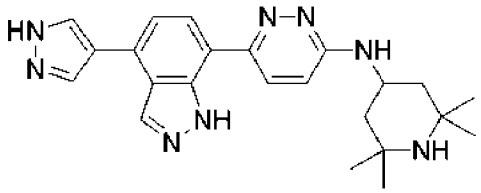
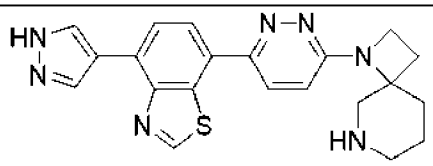
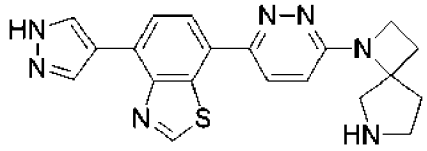
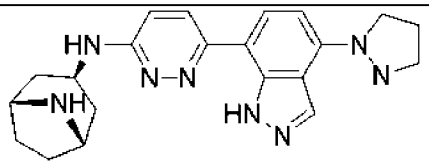
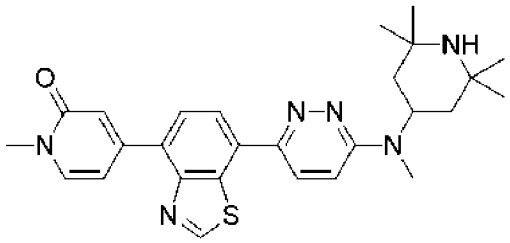
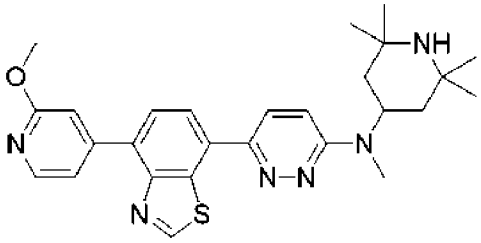
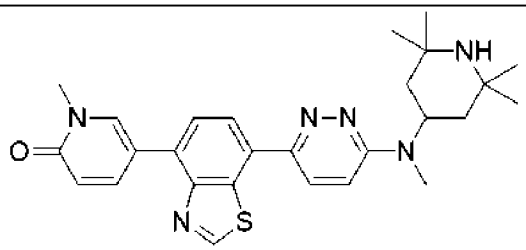
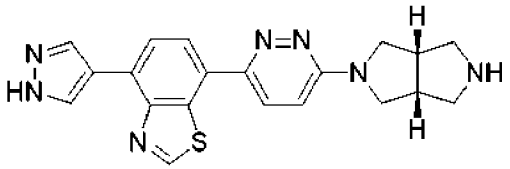
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

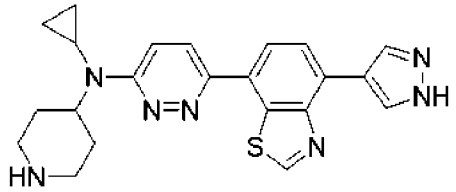
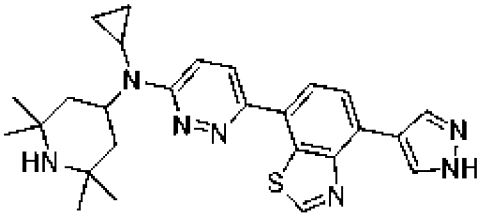
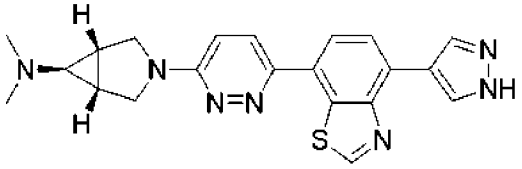
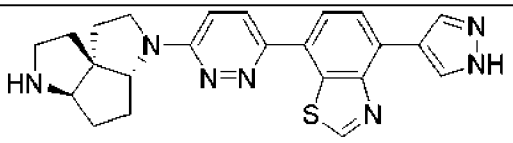
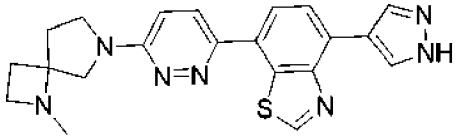
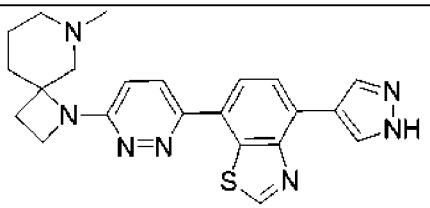
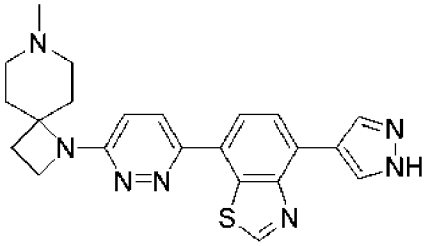
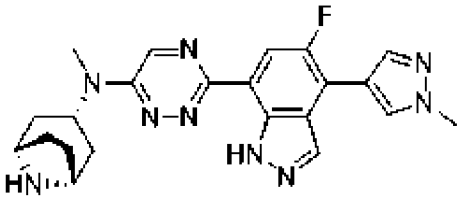
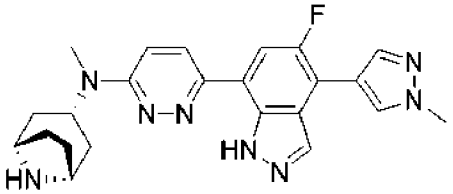
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

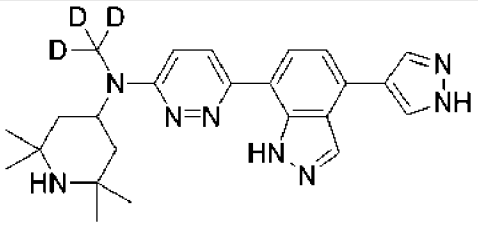
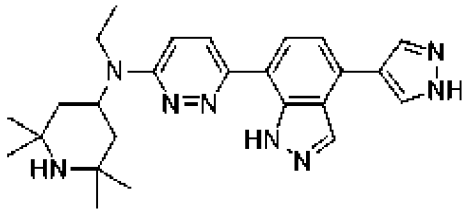
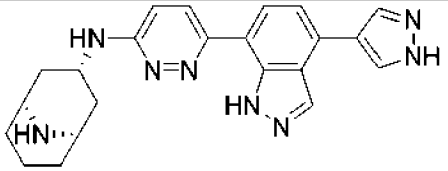
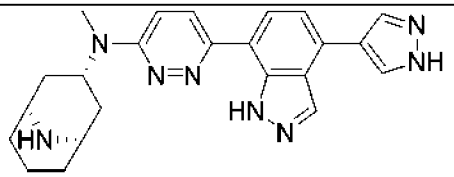
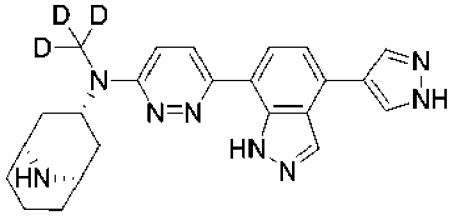
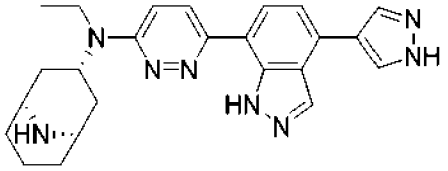
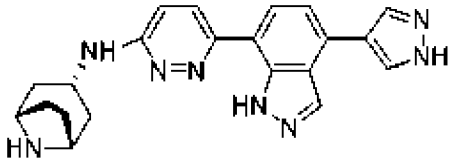
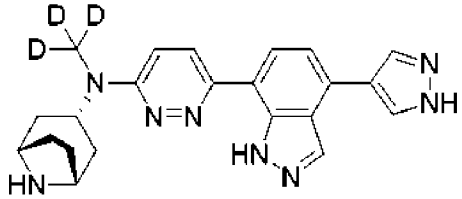
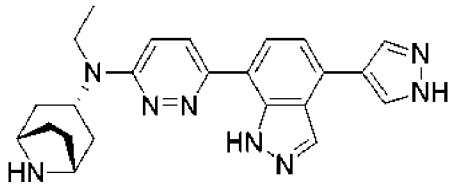
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

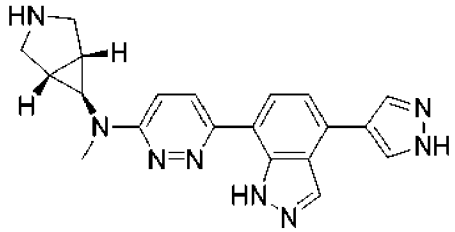
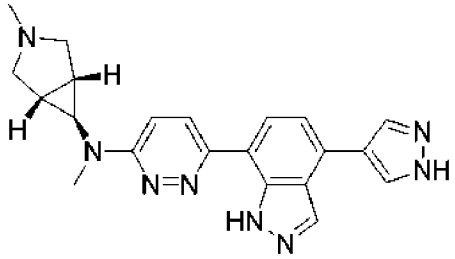
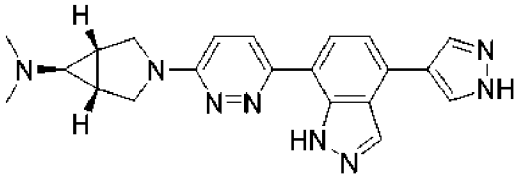
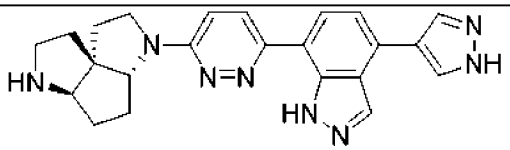
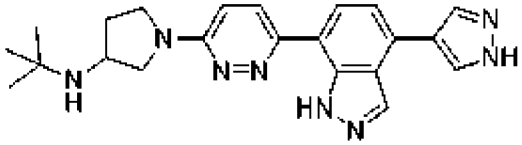
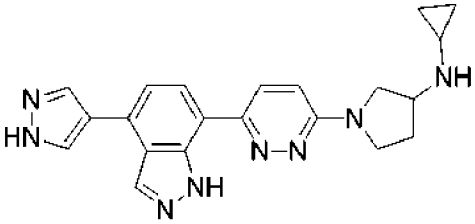
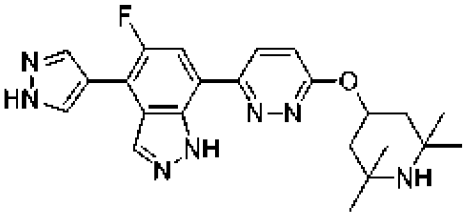
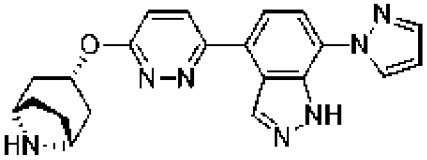
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
251	
252	

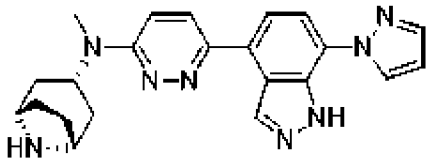
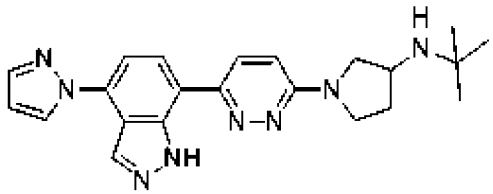
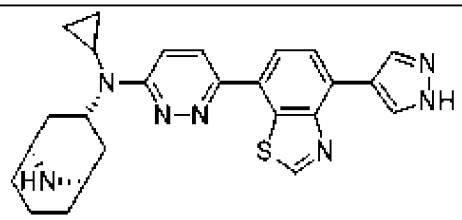
253	
254	
255	
263	
264	
265	
266	
267	
273	

274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	

309	
310	
311	

Фармацевтические композиции, наборы и введение

В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), например соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, описанные в данном документе, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер в фармацевтической композиции обеспечены в эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью любого способа, известного в области фармакологии. В целом, такие способы получения включают стадии объединения соединения формулы (I) ("активного ингредиента") с носителем и/или одним или несколькими другими дополнительными ингредиентами и затем при необходимости и/или при желании придания формы и/или упаковывания продукта в желаемую одно- или многодозовые единицы введения.

Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы и/или проданы в общем объеме, в виде единичной стандартной дозы, и/или в виде нескольких единичных стандартных доз. Применяемая в данном документе "стандартная доза" представляет собой отдельное количество фармацевтической композиции, содержащей предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента в общем равняется дозировке активного ингредиента, которая будет вводиться субъекту, и/или удобной относительной части такой дозировки, такой как, например, половина или

одна третья такой дозировки.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по настоящему изобретению будут варьироваться в зависимости от принадлежности, размера и/или состояния здоровья поддающегося лечению субъекта и, кроме того, в зависимости от пути, которым композиция подлежит введению. В качестве примера композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес./вес.) активного ингредиента.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к нетоксичному носителю, вспомогательному средству, разбавителю или среде-носителю, которые не устраняют фармакологическую активность соединения, с которым они составлены. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, применимые в изготовлении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, являются любыми из тех, которые широко известны в области фармацевтического составления, и включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие средства, поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы, разрыхлители, связывающие средства, консерванты, буферные средства, смазывающие средства и/или масла. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, применимые в изготовлении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменные средства, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремний, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (в том числе подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутрикожно) с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соединения или композиции можно вводить внутривенно и/или перорально.

Термин "парентеральный", применяемый в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутрибрюшинную, внутриочаговую и внутричерепную методики инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъецируемые формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензии.

Такие суспензии можно составлять в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут быть использованы, представлены вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, в том числе без ограничения в виде капсул, таблеток, водных суспензий или растворов. В случае таблеток для перорального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять определенные подслащивающие, вкусоароматические или красящие средства. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный состав для перорального применения составлен для обеспечения немедленного высвобождения или замедленного/отсроченного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления

композиция подходит для буккального или подъязычного введения, включая таблетки, пастилки для рассасывания и пастилки. Предусмотренное соединение также может быть в микроинкапсулированной форме.

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно если мишень лечения включает участки или органы, легко доступные посредством местного нанесения, включая заболевания глаза, кожи или нижнего отдела кишечника. Подходящие составы для местного введения легко получить для каждого из таких участков или органов.

Для офтальмологического применения предусмотренные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированной суспензии или мази, такой как вазелин.

С целью продления эффекта лекарственного средства часто необходимо замедлить поглощение лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в виде. Тогда скорость поглощения лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая в свою очередь

может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченное поглощение парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Хотя описания фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в первую очередь направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения человеку, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции, в общем, подходят для введения всем видам животных. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, с целью получения композиции, подходящей для введения различным животным хорошо изучена, и ветеринарный фармаколог средней квалификации может разработать и/или провести такие модификации путем обычного экспериментирования.

Соединения, предусмотренные в данном документе, как правило, составлены в виде единичной дозированной формы, например единичной стандартной лекарственной формы, для облегчения введения и однородности дозировки. Однако, будет понятно, что общее суточное применение композиций по настоящему изобретению будет установлено лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от разных факторов, включающих заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого активного ингредиента; конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретного используемого активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или совместно с конкретным используемым активным ингредиентом и подобные факторы, широко известные в области медицины.

Точное количество соединения, необходимое для достижения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от, например, вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести побочных эффектов или нарушения, природы конкретного(-ых) соединения(-ий), способа введения и т. п. Требуемая дозировка может доставляться три часа в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, через день, каждые три дня, каждую неделю, через неделю, каждые три недели или каждые четыре недели. В определенных вариантах осуществления требуемая дозировка может доставляться с применением нескольких введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений).

В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения для введения один или несколько раз в сутки 70-кг взрослому человеку может предусматривать от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от

приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг соединения на стандартную лекарственную форму.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) могут присутствовать в уровнях дозировки, достаточных для доставки от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг и более предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг веса тела субъекта в сутки один или несколько раз в сутки с получением требуемого терапевтического эффекта.

Будет понятно, что диапазоны доз, описанные в данном документе, предоставляют руководство для введения предусмотренных фармацевтических композиций взрослому. Количество, подлежащее введению, например, ребенку или подростку может быть определено практикующим врачом или специалистом в данной области техники и может быть ниже или равным тому, которое вводится взрослому.

Также будет понятно, что соединение или композицию, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими средствами. Соединения или композиции можно вводить в комбинации с дополнительными фармацевтическими средствами, которые улучшают их биологическую доступность, снижают и/или модифицируют их метаболизм, подавляют их экскрецию и/или модифицируют их распределение внутри организма. Также будет понятно, что используемая терапия может обеспечивать требуемый эффект в отношении того же нарушения, и/или оно может обеспечивать различные эффекты.

Соединение или композицию можно вводить одновременно с, до или после одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств, которые можно применять в виде, например, комбинированных видов терапии. Фармацевтические средства включают терапевтически активные средства. Фармацевтические средства также включают профилактические активные средства. Каждое дополнительное фармацевтическое средство можно вводить в дозе и/или согласно графику, определенным для этого фармацевтического средства. Дополнительные фармацевтические средства также можно вводить вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанными в данном документе, в виде одной дозы или вводить по отдельности в разных дозах. Конкретная комбинация, подлежащая использованию, в схеме введения будет учитывать совместимость соединения по настоящему изобретению с дополнительными фармацевтическими средствами и/или требуемый терапевтический и/или профилактический эффект, подлежащий достижению. В

целом, ожидается, что дополнительные фармацевтические средства, применяемые в комбинации, будут применяться в уровнях, которые не превышают уровни, в которых они применяются по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, применяемые в комбинации, будут более низкими, чем применяемые по отдельности.

Иллюстративные дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, противодиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессивные средства и обезболивающее средство. Фармацевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как соединения, представляющие собой лекарственные средства (например, соединения, одобренные Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, представленные в Своде федеральных законоположений (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, небольшие молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки.

Также настоящем изобретением охватываются наборы (например, упакованные фармацевтические препараты). Наборы по настоящему изобретению можно применять для предупреждения и/или лечения пролиферативного заболевания или заболевания, отличного от пролиферативного, например, описанных в данном документе. Предусмотренные наборы могут содержать фармацевтическую композицию по настоящему изобретению или соединение и контейнер (например, флакон, ампулу, пузырек, шприц и/или упаковку с дозатором или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления предусмотренные наборы необязательно могут дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспендирования фармацевтической композиции или соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или соединение по настоящему изобретению, представленные в контейнере, и второй контейнер объединяют с образованием одной стандартной лекарственной формы.

Таким образом, в одном аспекте предусмотрены наборы, включающие первый контейнер, содержащий соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер или фармацевтическую композицию на его основе. В определенных вариантах осуществления набор по настоящему изобретению включает первый контейнер, содержащий соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию на его основе. В определенных вариантах осуществления наборы являются применимыми в предупреждении и/или лечении заболевания, нарушения или состояния, описанных в данном документе, у субъекта (например, пролиферативного заболевания или заболевания, отличного от пролиферативного). В определенных вариантах осуществления наборы дополнительно включают инструкции по введению соединения или

его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции на его основе субъекту для предупреждения и/или лечения пролиферативного заболевания или заболевания, отличного от пролиферативного.

Способы применения

В данном документе описаны соединения, применимые для модулирования сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) можно применять для обеспечения изменения количества, структуры или композиции нуклеиновой кислоты (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA, или получаемой в результате mRNA) путем обеспечения повышения или понижения частоты сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления повышение или понижение частоты сплайсинга приводит к модулированию уровня или структуры вырабатываемого продукта гена (например, РНК или белка). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может модулировать компонент механизма сплайсинга, например, путем модулирования взаимодействия с компонентом механизма сплайсинга с другим объектом (например, нуклеиновой кислотой, белком или их комбинацией). Механизм сплайсинга, как он называется в данном документе, содержит один или несколько компонентов сплайсосомы. Компоненты сплайсосомы могут предусматривать, например, один или несколько основных членов сплайсосомы (snRNP U1, U2, U4, U5, U6) или минорных членов сплайсосомы (snRNP U11, U12, U4atac, U6atac) и их дополнительные факторы сплайсинга.

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ модифицирования мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA) посредством включения сайта сплайсинга в мишень, где способ включает обеспечение соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления включение сайта сплайсинга в мишень (например, РНК-предшественник, например pre-mRNA, или получаемую в результате mRNA) приводит к добавлению или делеции одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени (например, нового экзона, например пропускаемого экзона). Добавление или делеция одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени может приводить к повышению уровней продукта гена (например, РНК, например mRNA, или белка).

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ модифицирования мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA, или получаемой в результате mRNA) посредством исключения сайта сплайсинга из мишени, где способ включает обеспечение соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления исключение сайта сплайсинга из мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA) приводит к делеции или добавлению одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени (например, пропускаемого экзона, например нового экзона). Делеция или добавление одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени может приводить к понижению уровней продукта гена (например, РНК, например mRNA, или белка). В других вариантах осуществления способы модифицирования мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA, или получаемой в результате mRNA) включают

подавление сплайсинга в сайте сплайсинга или усиление сплайсинга в сайте сплайсинга (например, на более приблизительно 0,5%, например 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или больше), например, по сравнению с эталоном (например, при отсутствии соединения формулы (I) или в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани).

Способы, описанные в данном документе, можно применять для модулирования сплайсинга, например, нуклеиновой кислоты, содержащей конкретную последовательность (например, последовательность-мишень). Иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают, , среди прочего, *ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR, ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1 , ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M, B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-подобный белок 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2,*

DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFI1, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, 1TGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF,

MYT1, MY019, MY03A, MY09B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK5, NEK11, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIA, NFIB, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIL2, NFRKB, NFYA, NFYB, NIPA2, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP3, NLRP7, NLRP8, NLRP13, NME1, NME1-NME2, NME2, NME7, NOL10, NOP561, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPAS4, NPM1, NR1D1, NR1H3, NR1H4, NR4A3, NR5A1, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C2, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP88, NUP98, NUP160, NUPL1, OAT, OAZ1, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OMA1, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OTX2, OVOL2, OXT, PA2G4, PADI4, PAH, PAN2, PAOX, PAPOLG, PARD3, PARP1, PARVB, PAWR, PAX3, PAX8, PBGD, PBRM1, PBX2, PCBP4, PCCA, PCGF2, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE4D, PDE8B, PDE10A, PD1A3, PDH1, PDLIM5, PDXK, PDZRN3, PELI2, PDK4, PDS5A, PDS5B, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHOX2B, PHTF1, PIAS1, PIEZO1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CD, PIK3CG, PIK3RI, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKHD1L1, PKD2, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLAGL2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2AF1, POU2F2, POU2F3, PPARA, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PREX1, PREX2, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PROSC, PRODH, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN11, PTPN22, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RAF1, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, RBPJ, RBSN, REC8, RELB, RFC4, RFT1, RFTN1, RHOA, RHPN2, RIF1, RIT1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RORA, RP1, RP6KA3, RP11-265F1, RP13-36C9, RPAP3, RPN1, RPGR, RPL22, RPL22L1, RPS6KA6, RREB1, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RUNX1, RUNX2, RXRA, RYR3, SAAL1, SAE1, SALL4, SAT1, SATB2, SBCAD, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCN11A, SCO1, SCYL3, SDC1, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SETDB1, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPLI, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, SYCPI, SYTL3, SYTL5, TAF2, TARDBP, TBC1D3G, TBC1D8B, TBC1D26, TBC1D29, TBCEL, TBK1, TBP, TBPL1, TBR1, TBX, TCEB3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCFL5, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TEAD3, TEAD4, TECTB, TEK, TERF1, TERF2, TET2, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP4, TFDP1, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20,

TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763 и *ZWINT.*

Дополнительные иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают гены, включающие *A1CF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74, AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1,GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1,C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPA1, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2,RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVR1, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHI1, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1,TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1,CLCC1, AL590556.3, LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3,RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2,RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, AP1G1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2,*

APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1,STARD10, ARF4, ARFIP1, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3,GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A, ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6V1D, ATP7B, ATXN1, ATXN1L, IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5,AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE, BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2,AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54,AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAP1, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR, ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C,

CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS, AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4, CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB, KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11, DCAF8,PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1,NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERRFI1, ESR2,RP11-544I20.2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C, FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFRL1, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1,DDC, FKBP5, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4, FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXYD3, FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7,MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ, GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3,CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141,EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3,ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1,

GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1,OR51B5, HBG2,HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3,HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3,HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20, KCTD7,RABGEF1, KDM1B, KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12,CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3,SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1,MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1,MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1,MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4,

MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33,BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7,MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5,MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1,CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1,NME1-NME2,NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIPB3, NPIPB4, NPIPB9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PADI1, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6, PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4,AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB, PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4,FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP, AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C, AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B, AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2,PPT2-EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1, PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L, PRR15L, PRR5,PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50, PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1, PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1, PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRICH1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D, TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1,

RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAP1A, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7,AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E, RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC, RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4,ANG, AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8,CDK11A, RP11-120M18.2,PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1,CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6,INO80C, RP11-337C18.10,CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4,IRF9, RP11-484M3.5,UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6,CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4,SQRDL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6,GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32,RPL17, RPL23A, RPL36,HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRN1, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, SGK3,C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1,Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1, SIGLEC5,SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4, AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2, SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53, SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8, SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13, SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11, SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1, SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN, SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20,

SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC, STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H, TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6,CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5,

ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и *ZSCAN32*.

В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий последовательность-мишень, содержит ген HTT.

Иллюстративные гены, которые могут быть модулированы с помощью соединений формулы (I), описанных в данном документе, также могут включать, среди прочего, AC005258.1, AC005943.1, AC007849.1, AC008770.2, AC010487.3, AC011477.4, AC012651.1, AC012531.3, AC034102.2, AC073896.4, AC104472.3, AL109811.3, AL133342.1, AL137782.1, AL157871.5, AF241726.2, AL355336.1, AL358113.1, AL360181.3, AL445423.2, AL691482.3, AP001267.5, RF01169 и RF02271.

Соединения, описанные в данном документе, кроме того, можно применять для модулирования последовательности, содержащей конкретную последовательность сайта сплайсинга, например последовательность РНК (например, последовательность pre-mRNA). В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 5'-сайта сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 3'-сайта сплайсинга. Иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAAgcaaguu, AAAguaaaaa, AAAguaaaau, AAAguaaagu, AAAguaaaua, AAAguaaaug, AAAguaaauu, AAAguaacac, AAAguaacca, AAAguaacuu, AAAguaagaa, AAAguaagac, AAAguaagag, AAAguaagau, AAAguaagca, AAAguaagcc, AAAguaagcu, AAAguaagga, AAAguaaggg, AAAguaaggu, AAAguaagua, AAAguaaguc, AAAguaagug, AAAguaaguu, AAAguaaucu, AAAguaauua, AAAguacaaa, AAAguaccgg, AAAguacuag, AAAguacugg, AAAguacuuc, AAAguacuug, AAAguagcuu, AAAguaggag, AAAguaggau, AAAguagggg, AAAguaggua, AAAguaguaa, AAAguauauu, AAAguauccu, AAAguaucuc, AAAguaugga, AAAguaugua,

AAAguaugug, AAAguauguu, AAAguauugg, AAAguauuuu, AAAgucagau, AAAgucugag,
AAAgugaaua, AAAgugagaa, AAAgugagac, AAAgugagag, AAAgugagau, AAAgugagca,
AAAgugagcu, AAAgugaggg, AAAgugagua, AAAgugaguc, AAAgugagug, AAAgugaguu,
AAAgugcguc, AAAgugcuga, AAAgugggguc, AAAgugggguu, AAAgugguaa, AAAguguaug,
AAAgugugug, AAAgugugguu, AAAguuaagu, AAAguuacuu, AAAguuagug, AAAguuaugu,
AAAguugagu, AAAguuugua, AACguaaaac, AACguaaagc, AACguaaagg, AACguaagca,
AACguaaggg, AACguaaguc, AACguaagug, AACguaaugg, AACguaguga, AACguaugua,
AACguauguu, AACgugagca, AACgugagga, AACgugauuu, AACgugggau, AACgugggua,
AACgugugu, AACguuggua, AAGgcaaauu, AAGgcaagag, AAGgcaagau, AAGgcaagcc,
AAGgcaagga, AAGgcaaggg, AAGgcaagug, AAGgcaaguu, AAGgcacugc, AAGgcagaaa,
AAGgcaggau, AAGgcaggca, AAGgcaggga, AAGgcagggg, AAGgcaggua, AAGgcaggug,
AAGgcaucuc, AAGgcaugcu, AAGgcaugga, AAGgcauguu, AAGgcauuau, AAGgcgagcu,
AAGgcgaguc, AAGgcgaguu, AAGgcuagcc, AAGguaaaaa, AAGguaaaac, AAGguaaaag,
AAGguaaaau, AAGguaaaca, AAGguaaacc, AAGguaaacu, AAGguaaaga, AAGguaaagc,
AAGguaaagg, AAGguaaagu, AAGguaaaua, AAGguaaauc, AAGguaaaug, AAGguaaauu,
AAGguaacaa, AAGguaacau, AAGguaaccc, AAGguaacua, AAGguaacuc, AAGguaacug,
AAGguaacuu, AAGguaagaa, AAGguaagac, AAGguaagag, AAGguaagau, AAGguaagca,
AAGguaagcc, AAGguaagcg, AAGguaagcu, AAGguaagga, AAGguaaggc, AAGguaaggg,
AAGguaaggu, AAGguaagua, AAGguaaguc, AAGguaagug, AAGguaaguu, AAGguaauaa,
AAGguaauac, AAGguaauag, AAGguaauau, AAGguaauca, AAGguaaucc, AAGguaaucu,
AAGguaauga, AAGguaaugc, AAGguaaugg, AAGguaaugu, AAGguaauua, AAGguaauuc,
AAGguaauug, AAGguaauuu, AAGguacaaa, AAGguacaag, AAGguacaau, AAGguacacc,
AAGguacacu, AAGguacagg, AAGguacagu, AAGguacaua, AAGguacaug, AAGguacauu,
AAGguaccaa, AAGguaccag, AAGguaccca, AAGguacccu, AAGguaccuc, AAGguaccug,
AAGguaccuu, AAGguacgaa, AAGguacggg, AAGguacggu, AAGguacguc, AAGguacguu,
AAGguacuaa, AAGguacuau, AAGguacucu, AAGguacuga, AAGguacugc, AAGguacugu,
AAGguacuuc, AAGguacuug, AAGguacuuu, AAGguagaaa, AAGguagaac, AAGguagaca,
AAGguagacc, AAGguagacu, AAGguagagu, AAGguagaua, AAGguagcaa, AAGguagcag,
AAGguagcca, AAGguagccu, AAGguagcua, AAGguagcug, AAGguagcuu, AAGguaggaa,
AAGguaggag, AAGguaggau, AAGguaggca, AAGguaggcc, AAGguaggcu, AAGguaggga,
AAGguagggc, AAGguagggg, AAGguagggu, AAGguaggua, AAGguagguc, AAGguaggug,
AAGguagguu, AAGguaguaa, AAGguaguag, AAGguagucu, AAGguagugc, AAGguagugg,
AAGguaguuc, AAGguaguuu, AAGguauaaa, AAGguauaau, AAGguauaca, AAGguauacu,
AAGguauaua, AAGguauauc, AAGguauaug, AAGguauauu, AAGguaucac, AAGguaucag,
AAGguauccc, AAGguauccu, AAGguaucuc, AAGguaucug, AAGguaucuu, AAGguaugaa,
AAGguaugac, AAGguaugag, AAGguaugau, AAGguaugca, AAGguaugcc, AAGguaugcu,
AAGguaugga, AAGguauggc, AAGguauggg, AAGguaugua, AAGguauguc, AAGguaugug,
AAGguauguu, AAGguauuaa, AAGguauuac, AAGguauuag, AAGguauuau, AAGguauucc,
AAGguauuga, AAGguauugu, AAGguauuua, AAGguauuuc, AAGguauuug, AAGguauuuu,
AAGgucaaau, AAGgucaaga, AAGgucaagu, AAGgucacag, AAGgucagaa, AAGgucagac,

AAGgucagag, AAGgucagca, AAGgucagcc, AAGgucagcg, AAGgucagcu, AAGgucagga, AAGgucaggc, AAGgucaggg, AAGgucaggu, AAGgucagua, AAGgucaguc, AAGgucagug, AAGgucaguu, AAGgucauag, AAGgucaucu, AAGguccaca, AAGguccaga, AAGguccaua, AAGgucccag, AAGgucccuc, AAGgucccuuc, AAGgucgagg, AAGgucuaau, AAGgucuacc, AAGgucuaua, AAGgucuccu, AAGgucucug, AAGgucucuu, AAGgucugaa, AAGgucugag, AAGgucugga, AAGgucuggg, AAGgucugua, AAGgucuguu, AAGgucuucu, AAGgucuuuu, AAGgugaaac, AAGgugaaag, AAGgugaaau, AAGgugaacu, AAGgugaagc, AAGgugaagg, AAGgugaagu, AAGgugaaua, AAGgugaaug, AAGgugaauu, AAGgugacaa, AAGgugacag, AAGgugacau, AAGgugacug, AAGgugacuu, AAGgugagaa, AAGgugagac, AAGgugagag, AAGgugagau, AAGgugagca, AAGgugagcc, AAGgugagcg, AAGgugagcu, AAGgugagga, AAGgugaggc, AAGgugaggg, AAGgugaggu, AAGgugagua, AAGgugaguc, AAGgugagug, AAGgugaguu, AAGgugauaa, AAGgugauca, AAGgugaucc, AAGgugauga, AAGgugaugc, AAGgugaugu, AAGgugauua, AAGgugauug, AAGgugauuu, AAGgugcaca, AAGgugcauc, AAGgugcccu, AAGgugccug, AAGgugcgug, AAGgugcguu, AAGgugcucc, AAGgugcuga, AAGgugcugc, AAGgugcugg, AAGgugcuua, AAGgugcuuu, AAGguggaua, AAGguggcua, AAGguggcug, AAGguggcuu, AAGgugggaa, AAGgugggag, AAGgugggau, AAGgugggca, AAGgugggcc, AAGgugggcg, AAGgugggga, AAGguggggu, AAGgugggua, AAGgugggug, AAGguggguu, AAGgugguaa, AAGgugguac, AAGgugguau, AAGguggugg, AAGgugguua, AAGgugguuc, AAGgugguuu, AAGguguaag, AAGgugucaa, AAGgugucag, AAGgugucug, AAGgugugaa, AAGgugugag, AAGgugugca, AAGgugugga, AAGguguggu, AAGgugugua, AAGguguguc, AAGgugugug, AAGguguguu, AAGguguucu, AAGguguugc, AAGguguugg, AAGguguuug, AAGguuaaaa, AAGguuaaca, AAGguuaagc, AAGguuaauu, AAGguuacau, AAGguuagaa, AAGguuagau, AAGguuagca, AAGguuagcc, AAGguuagga, AAGguuaggc, AAGguuagua, AAGguuaguc, AAGguuagug, AAGguuaguu, AAGguuauag, AAGguuauga, AAGguucaaa, AAGguucaag, AAGguuccuu, AAGguucggc, AAGguucguu, AAGguucuaa, AAGguucuga, AAGguucuua, AAGguugaau, AAGguugacu, AAGguugagg, AAGguugagu, AAGguugaua, AAGguugcac, AAGguugcug, AAGguuggaa, AAGguuggca, AAGguuggga, AAGguuggggg, AAGguuggua, AAGguugguc, AAGguuggug, AAGguugguu, AAGguuguaa, AAGguugucc, AAGguugugc, AAGguuguua, AAGguuuacc, AAGguuuaua, AAGguuuauu, AAGguuuccu, AAGguuucgu, AAGguuugag, AAGguuugca, AAGguuugcc, AAGguuugcu, AAGguuugga, AAGguuuggu, AAGguuugua, AAGguuuguc, AAGguuugug, AAGguuuuaa, AAGguuuuca, AAGguuuucg, AAGguuuugc, AAGguuuugu, AAGguuuuuu, AAUgcaagua, AAUgcaaguc, AAUguaaaca, AAUguaaaua, AAUguaaauc, AAUguaaaug, AAUguaaauu, AAUguaacua, AAUguaagaa, AAUguaagag, AAUguaagau, AAUguaagcc, AAUguaagcu, AAUguaagga, AAUguaagua, AAUguaaguc, AAUguaagug, AAUguaaguu, AAUguaauca, AAUguaauga, AAUguaaugu, AAUguacauc, AAUguacaug, AAUguacgau, AAUguacgua, AAUguacguc, AAUguacgug, AAUguacucu, AAUguaggca, AAUguagguu, AAUguaucua, AAUguaugaa, AAUguaugua, AAUguaugug, AAUguauguu, AAUgucagag, AAUgucagau, AAUgucagcu, AAUgucagua, AAUgucaguc, AAUgucagug, AAUgucaguu, AAUgucggua, AAUgucuguu, AAUgugagaa, AAUgugagca, AAUgugagcc, AAUgugagga, AAUgugagua,

AAUgugaguc, AAUgugagug, AAUgugaguu, AAUgugauau, AAUgugcaua, AAUgugcgua,
AAUgugcguc, AAUgugggac, AAUguggguc, AAUgugggug, AAUgugguuu, AAUgugugua,
AAUguuaagu, AAUguuagaa, AAUguuagau, AAUguuagua, AAUguuggug, ACAgcaagua,
ACAguaaaua, ACAguaaaug, ACAguaagaa, ACAguaagca, ACAguaagua, ACAguaaguc,
ACAguaagug, ACAguaaguu, ACAguacgua, ACAguaggug, ACAguauaac, ACAguaugua,
ACAgucaguu, ACAgugagaa, ACAgugagcc, ACAgugagcu, ACAgugagga, ACAgugaggu,
ACAgugagua, ACAgugaguc, ACAgugagug, ACAgugaguu, ACAgugggua, ACAgugggguu,
ACAguguaaa, ACAguuaagc, ACAguuaagu, ACAguuaugu, ACAguugagu, ACAguuguga,
ACCguaagua, ACCgugagaa, ACCgugagca, ACCgugaguu, ACCgugggug, ACGguaaaac,
ACGguaacua, ACGguaagua, ACGguaagug, ACGguaaguu, ACGguaauua, ACGguaauuu,
ACGguacaau, ACGguacagu, ACGguaccag, ACGguacggu, ACGguacgua, ACGguaggaa,
ACGguaggag, ACGguaggug, ACGguaguaa, ACGguauaau, ACGguaugac, ACGguaugcg,
ACGguaugua, ACGguauguc, ACGgugaaac, ACGgugaagu, ACGgugaauc, ACGgugacag,
ACGgugacca, ACGgugagaa, ACGgugagau, ACGgugagcc, ACGgugagua, ACGgugagug,
ACGgugaguu, ACGgugcgug, ACGguggcac, ACGgugggc, ACGgugggug, ACGguguagu,
ACGgugucac, ACGgugugua, ACGgugugu, ACGguuagug, ACGguuaguu, ACGguucaau,
ACUguaaaua, ACUguaagaa, ACUguaagac, ACUguaagca, ACUguaagcu, ACUguaagua,
ACUguaaguc, ACUguaaguu, ACUguacguu, ACUguacugc, ACUguaggcu, ACUguaggua,
ACUguauauu, ACUguaugaa, ACUguaugcu, ACUguaugug, ACUguauucc, ACUgucagcu,
ACUgucagug, ACUgugaacg, ACUgugagca, ACUgugagcg, ACUgugagcu, ACUgugagua,
ACUgugaguc, ACUgugagug, ACUgugaguu, ACUgugggua, ACUgugugug, ACUguuaagu,
AGAgcaagua, AGAguaaaac, AGAguaaacg, AGAguaaaga, AGAguaaagu, AGAguaaauc,
AGAguaaaug, AGAguaacau, AGAguaacua, AGAguaagaa, AGAguaagac, AGAguaagag,
AGAguaagau, AGAguaagca, AGAguaagcu, AGAguaagga, AGAguaaggc, AGAguaaggg,
AGAguaaggu, AGAguaaguc, AGAguaagug, AGAguaaguu, AGAguaauaa, AGAguaaugu,
AGAguaauuc, AGAguaauuu, AGAguacacc, AGAguaccug, AGAguacgug, AGAguacucu,
AGAguacuga, AGAguacuuu, AGAguagcug, AGAguaggaa, AGAguaggga, AGAguagggu,
AGAguagguc, AGAguaggug, AGAguagguu, AGAguauaua, AGAguauauu, AGAguaugaa,
AGAguaugac, AGAguaugau, AGAguauguc, AGAguaugug, AGAguauguu, AGAguauuaa,
AGAguauuau, AGAgucagug, AGAgugagac, AGAgugagag, AGAgugagau, AGAgugagca,
AGAgugagua, AGAgugaguc, AGAgugagug, AGAgugaguu, AGAgugcguc, AGAgugggga,
AGAgugggug, AGAgugugug, AGAguguuuc, AGAguuagua, AGAguugaga, AGAguugagu,
AGAguugguu, AGAguuugau, AGCguaagcu, AGCguaagug, AGCgugagcc, AGCgugagug,
AGCguuguuc, AGGgcagagu, AGGgcagccu, AGGgcuagua, AGGguaaaga, AGGguaaaua,
AGGguaaauc, AGGguaaauu, AGGguaacca, AGGguaacug, AGGguaacuu, AGGguaagaa,
AGGguaagag, AGGguaagau, AGGguaagca, AGGguaagga, AGGguaaggc, AGGguaaggg,
AGGguaagua, AGGguaaguc, AGGguaagug, AGGguaaguu, AGGguaauac, AGGguaauga,
AGGguaauua, AGGguaauuu, AGGguacacc, AGGguacagu, AGGguacggu, AGGguaggac,
AGGguaggag, AGGguaggca, AGGguaggcc, AGGguaggga, AGGguagggu, AGGguagguc,
AGGguaggug, AGGguagguu, AGGguauaua, AGGguaugac, AGGguaugag, AGGguaugau,

AGGguaugca, AGGguaugcu, AGGguauggg, AGGguauggu, AGGguaugua, AGGguauguc, AGGguaugug, AGGguauuac, AGGguauucu, AGGguauuuc, AGGgucagag, AGGgucagca, AGGgucagga, AGGgucaggg, AGGgucagug, AGGgucaguu, AGGgucccu, AGGgucggga, AGGgucugca, AGGgucuguu, AGGgugaaga, AGGgugacua, AGGgugagaa, AGGgugagac, AGGgugagag, AGGgugagca, AGGgugagcc, AGGgugagcu, AGGgugagga, AGGgugaggg, AGGgugaggu, AGGgugagua, AGGgugaguc, AGGgugagug, AGGgugaguu, AGGgugggga, AGGgugggu, AGGgugggua, AGGgugggug, AGGgugugua, AGGgugugug, AGGguuaaug, AGGguuagaa, AGGguuaguu, AGGguuggug, AGGguuugug, AGGguuuguu, AGUguaaaag, AGUguaaaua, AGUguaaauu, AGUguaagaa, AGUguaagag, AGUguaagau, AGUguaagca, AGUguaagcc, AGUguaagua, AGUguaagug, AGUguaaguu, AGUguaauug, AGUguaggac, AGUguagguc, AGUguaugag, AGUguaugua, AGUguauguu, AGUguauugu, AGUguauuua, AGUgucaguc, AGUgugagag, AGUgugagca, AGUgugagcc, AGUgugagcu, AGUgugagua, AGUgugaguc, AGUgugagug, AGUgugaguu, AGUgugggua, AGUgugggug, AGUgugugua, AGUguuccua, AGUguuggg, AGUguuucag, AUAguaaaua, AUAguaagac, AUAguaagau, AUAguaagca, AUAguaagua, AUAguaagug, AUAguaaguu, AUAguaggua, AUAguauguu, AUAgucucac, AUAgugagac, AUAgugagag, AUAgugagau, AUAgugagcc, AUAgugaggc, AUAgugagua, AUAgugaguc, AUAgugagug, AUAgugcguc, AUAgugugua, AUAguucagu, AUCguaagcc, AUCguaaguu, AUCguauucc, AUCgugagua, AUGgcaagcg, AUGgcaagga, AUGgcaaguu, AUGgcaggua, AUGgcaugug, AUGgcgccau, AUGgcuugug, AUGguaaaac, AUGguaaaau, AUGguaaacc, AUGguaaaga, AUGguaaaua, AUGguaaaug, AUGguaaauu, AUGguaacag, AUGguaacau, AUGguaacua, AUGguaacuc, AUGguaacuu, AUGguaagaa, AUGguaagac, AUGguaagag, AUGguaagau, AUGguaagca, AUGguaagcc, AUGguaagcu, AUGguaagga, AUGguaaggg, AUGguaagua, AUGguaaguc, AUGguaagug, AUGguaaguu, AUGguaauaa, AUGguaauau, AUGguaauga, AUGguaaugg, AUGguaauug, AUGguaauuu, AUGguacagc, AUGguacauc, AUGguaccag, AUGguaccug, AUGguacgag, AUGguacggu, AUGguagauc, AUGguagcag, AUGguagcug, AUGguaggaa, AUGguaggau, AUGguaggca, AUGguaggcu, AUGguagggg, AUGguagggu, AUGguaggua, AUGguaggug, AUGguaguuu, AUGguauagu, AUGguauaua, AUGguaucag, AUGguaucuu, AUGguaugau, AUGguaugca, AUGguaugcc, AUGguaugcg, AUGguaugcu, AUGguaugga, AUGguauggc, AUGguaugug, AUGguauguu, AUGguauuau, AUGguauuga, AUGguauuug, AUGgucaggg, AUGgucaguc, AUGgucagug, AUGgucauuu, AUGgugaaaa, AUGgugaaac, AUGgugaaau, AUGgugaacu, AUGgugaaga, AUGgugacgu, AUGgugagaa, AUGgugagac, AUGgugagag, AUGgugagca, AUGgugagcc, AUGgugagcg, AUGgugagcu, AUGgugaggc, AUGgugaggg, AUGgugagua, AUGgugaguc, AUGgugagug, AUGgugaguu, AUGgugauuu, AUGgugcgau, AUGgugcgug, AUGgugggua, AUGgugggug, AUGguggguu, AUGgugguua, AUGguguaag, AUGgugugaa, AUGgugugua, AUGgugugug, AUGguuacuc, AUGguuagca, AUGguuaguc, AUGguuagug, AUGguuaguu, AUGguucagu, AUGguucguc, AUGguuggua, AUGguugguc, AUGguugguu, AUGguuguuu, AUGguuugca, AUGguuugua, AUUgcaagua, AUUguaaaua, AUUguaagau, AUUguaagca, AUUguaagga, AUUguaaggc, AUUguaagua, AUUguaaguc, AUUguaaguu, AUUguaauua, AUUguaauuu, AUUguacaaa, AUUguaccuc, AUUguacgug, AUUguacuug,

AUUguaggua, AUUguaugag, AUUguaugua, AUUgucuguu, AUUgugagcu, AUUgugagua, AUUgugaguc, AUUgugaguu, AUUgugcgug, AUUgugggug, AUUguuagug, CAAguaaaaa, CAAguaaaua, CAAguaaauc, CAAguaaaug, CAAguaaccc, CAAguaacua, CAAguaacug, CAAguaagaa, CAAguaagac, CAAguaagau, CAAguaaggu, CAAguaagua, CAAguaaguc, CAAguaagug, CAAguaaguu, CAAguaaucc, CAAguaaucu, CAAguaauua, CAAguaauuc, CAAguaauug, CAAguaauuu, CAAguacaca, CAAguacguu, CAAguacuuu, CAAguagcug, CAAguaggau, CAAguaggua, CAAguagguc, CAAguaggug, CAAguagguu, CAAguaguuu, CAAguauaac, CAAguauaug, CAAguaucuu, CAAguaugag, CAAguaugua, CAAguauguc, CAAguaugug, CAAguauguu, CAAguauuga, CAAguauuuc, CAAgucagac, CAAgucagua, CAAgucuaua, CAAgucugau, CAAgugacuu, CAAgugagaa, CAAgugagac, CAAgugagca, CAAgugaggc, CAAgugaggg, CAAgugagua, CAAgugaguc, CAAgugagug, CAAgugaucc, CAAgugaucu, CAAgugauuc, CAAgugauug, CAAgugauuu, CAAgugccuu, CAAgugggua, CAAgugggguc, CAAgugggug, CAAgugugag, CAAguuaaaa, CAAguuaagu, CAAguuaauc, CAAguuagaa, CAAguuaguu, CAAguucaag, CAAguuccgu, CAAguuggua, CAAguuuagu, CAAguuucca, CAAguuuguu, CACguaagag, CACguaagca, CACguaauug, CACguaggac, CACguaucga, CACgucaguu, CACgugagcu, CACgugaguc, CACgugagug, CAGgcaagaa, CAGgcaagac, CAGgcaagag, CAGgcaagga, CAGgcaagua, CAGgcaagug, CAGgcaaguu, CAGgcacgca, CAGgcagagg, CAGgcaggug, CAGgcaucau, CAGgcaugaa, CAGgcaugag, CAGgcaugca, CAGgcaugcg, CAGgcaugug, CAGgcgagag, CAGgcgccug, CAGgcgugug, CAGguaaaaa, CAGguaaaag, CAGguaaaca, CAGguaaacc, CAGguaaaga, CAGguaaagc, CAGguaaagu, CAGguaaaua, CAGguaaauc, CAGguaaaug, CAGguaaauu, CAGguaacag, CAGguaacau, CAGguaacca, CAGguaaccg, CAGguaacgu, CAGguaacua, CAGguaacuc, CAGguaacug, CAGguaacuu, CAGguaagaa, CAGguaagac, CAGguaagag, CAGguaagau, CAGguaagcc, CAGguaagga, CAGguaaggc, CAGguaaggg, CAGguaaggu, CAGguaagua, CAGguaagug, CAGguaaguu, CAGguaauaa, CAGguaauau, CAGguaaucc, CAGguaaugc, CAGguaaugg, CAGguaaugu, CAGguaauua, CAGguaauuc, CAGguaauug, CAGguaauuu, CAGguacaaa, CAGguacaag, CAGguacaau, CAGguacaca, CAGguacacg, CAGguacaga, CAGguacagg, CAGguacagu, CAGguacaua, CAGguacaug, CAGguacauu, CAGguaccac, CAGguaccca, CAGguacccg, CAGguacccu, CAGguaccgc, CAGguaccgg, CAGguaccuc, CAGguaccug, CAGguaccuu, CAGguacgag, CAGguacgca, CAGguacgcc, CAGguacggu, CAGguacgua, CAGguacgug, CAGguacuaa, CAGguacuag, CAGguacuau, CAGguacucc, CAGguacucu, CAGguacuga, CAGguacugc, CAGguacugu, CAGguacuua, CAGguacuuu, CAGguagaaa, CAGguagaac, CAGguagaag, CAGguagaca, CAGguagacc, CAGguagaga, CAGguagauu, CAGguagcaa, CAGguagcac, CAGguagcag, CAGguagcca, CAGguagcgu, CAGguagcua, CAGguagcuc, CAGguagcug, CAGguagcuu, CAGguaggaa, CAGguaggac, CAGguaggag, CAGguaggca, CAGguaggga, CAGguagggc, CAGguagggg, CAGguagggu, CAGguaggua, CAGguagguc, CAGguaggug, CAGguagguu, CAGguaguaa, CAGguaguau, CAGguaguca, CAGguagucc, CAGguaguga, CAGguagugu, CAGguaguuc, CAGguaguug, CAGguaguuu, CAGguauaag, CAGguauaca, CAGguauaga, CAGguauauc, CAGguauaug, CAGguauauu, CAGguaucag, CAGguaucau, CAGguauccu, CAGguaucga, CAGguaucgc,

CAGguaucua, CAGguaucug, CAGguaucuu, CAGguaugaa, CAGguaugac, CAGguaugag, CAGguaugau, CAGguaugca, CAGguaugcc, CAGguaugcg, CAGguaugcu, CAGguaugga, CAGguauggg, CAGguauggu, CAGguaugua, CAGguauguc, CAGguaugug, CAGguauguu, CAGguauuau, CAGguauuca, CAGguauucu, CAGguauuga, CAGguauugg, CAGguauugu, CAGguauuua, CAGguauuuc, CAGguauuug, CAGguauuuu, CAGgucaaca, CAGgucaaug, CAGgucacgu, CAGgucagaa, CAGgucagac, CAGgucagca, CAGgucagcc, CAGgucagcg, CAGgucagga, CAGgucagua, CAGgucaguc, CAGgucagug, CAGgucaguu, CAGgucaucc, CAGgucaugc, CAGgucauua, CAGgucauuu, CAGguccacc, CAGguccacu, CAGguccagu, CAGguccauc, CAGguccauu, CAGgucccag, CAGgucccug, CAGguccuga, CAGguccugc, CAGguccugg, CAGgucggcc, CAGgucggug, CAGgucguug, CAGgucucuc, CAGgucucuu, CAGgucugag, CAGgucugcc, CAGgucugcg, CAGgucugga, CAGgucuggu, CAGgucugua, CAGgucuguc, CAGgucugug, CAGgucuguu, CAGgucuucc, CAGgucuuuc, CAGgugaaag, CAGgugaaau, CAGgugaaca, CAGgugaaga, CAGgugaagg, CAGgugaaua, CAGgugaauc, CAGgugaauu, CAGgugacaa, CAGgugacau, CAGgugacca, CAGgugaccc, CAGgugaccg, CAGgugaccu, CAGgugacgg, CAGgugacua, CAGgugacuc, CAGgugacug, CAGgugagaa, CAGgugagac, CAGgugagag, CAGgugagau, CAGgugagca, CAGgugagcc, CAGgugagcg, CAGgugagcu, CAGgugagga, CAGgugaggc, CAGgugaggg, CAGgugaggu, CAGgugagua, CAGgugaguc, CAGgugagug, CAGgugaguu, CAGgugauaa, CAGgugaucc, CAGgugaucu, CAGgugaugc, CAGgugaugg, CAGgugaugu, CAGgugauua, CAGgugauuc, CAGgugauug, CAGgugauuu, CAGgugcaaa, CAGgugcaag, CAGgugcaca, CAGgugcacg, CAGgugcaga, CAGgugcagg, CAGgugcaua, CAGgugcauc, CAGgugcaug, CAGgugccaa, CAGgugccca, CAGgugcccc, CAGgugcccg, CAGgugccua, CAGgugccug, CAGgugcgaa, CAGgugcgca, CAGgugcgcc, CAGgugcgcg, CAGgugcgga, CAGgugcggu, CAGgugcgua, CAGgugcguc, CAGgugcgug, CAGgugcuag, CAGgugcuau, CAGgugcuca, CAGgugcucc, CAGgugcucg, CAGgugcugc, CAGgugcugg, CAGgugcuua, CAGgugcuuc, CAGgugcuug, CAGguggaac, CAGguggaag, CAGguggaau, CAGguggaga, CAGguggagu, CAGguggauu, CAGguggcca, CAGguggcuc, CAGguggcug, CAGgugggaa, CAGgugggac, CAGgugggag, CAGgugggau, CAGgugggca, CAGgugggcc, CAGgugggcu, CAGgugggga, CAGguggggc, CAGguggggg, CAGguggggu, CAGgugggua, CAGguggguc, CAGgugggug, CAGguggguu, CAGguggucu, CAGguggugg, CAGgugguug, CAGguguaca, CAGguguagg, CAGguguauc, CAGgugucac, CAGgugucag, CAGgugucca, CAGguguccu, CAGgugucua, CAGgugucuc, CAGgugucug, CAGgugugaa, CAGgugugac, CAGgugugag, CAGgugugau, CAGgugugca, CAGgugugcc, CAGgugugcg, CAGgugugcu, CAGgugugga, CAGgugugggc, CAGgugugua, CAGgugugug, CAGgugugug, CAGgugugguu, CAGguguuua, CAGguuaaaa, CAGguuaaua, CAGguuaauc, CAGguuaccu, CAGguuagaa, CAGguuagag, CAGguuagau, CAGguuagcc, CAGguuaggg, CAGguuaggu, CAGguuagua, CAGguuaguc, CAGguuagug, CAGguuaguu, CAGguuauca, CAGguuaugu, CAGguuauua, CAGguuauug, CAGguucaaa, CAGguucaac, CAGguucaag, CAGguucaca, CAGguucacg, CAGguucagg, CAGguucaug, CAGguuccag, CAGguuccca, CAGguucccg, CAGguucgaa, CAGguucgag, CAGguucuau, CAGguucugc, CAGguucuua, CAGguucuuc, CAGguucuuu, CAGguugaac, CAGguugaag, CAGguugagu, CAGguugaua,

CAGguuggag, CAGguuggca, CAGguuggcc, CAGguugguc, CAGguuggug, CAGguugguu,
CAGguuguaa, CAGguuguac, CAGguuguau, CAGguuguca, CAGguuguga, CAGguuguug,
CAGguuuaag, CAGguuuacc, CAGguuuagc, CAGguuuagu, CAGguuucuu, CAGguuugaa,
CAGguuugag, CAGguuugau, CAGguuugcc, CAGguuugcu, CAGguuuggg, CAGguuuggu,
CAGguuugua, CAGguuugug, CAGguuuguu, CAGguuuucu, CAGguuuugg, CAGguuuuuc,
CAGguuuuuu, CAUgcagguu, CAUguaaaac, CAUguaacua, CAUguaagaa, CAUguaagag,
CAUguaagau, CAUguaagcc, CAUguaagua, CAUguaagug, CAUguaaguu, CAUguaauua,
CAUguacaua, CAUguaccac, CAUguacguu, CAUguaggua, CAUguaggug, CAUguagguu,
CAUguaugaa, CAUguaugua, CAUguaugug, CAUguauguu, CAUgugagaa, CAUgugagca,
CAUgugagcu, CAUgugagua, CAUgugaguc, CAUgugagug, CAUgugaguu, CAUgugcgua,
CAUgugggaa, CAUgugggguu, CAUgugugug, CAUgugugguu, CAUguuaaua, CAUguuagcc,
CCAguaagau, CCAguaagca, CCAguaagcc, CCAguaagcu, CCAguaagga, CCAguaagua,
CCAguaaguc, CCAguaagug, CCAguaaguu, CCAguaauug, CCAguacggg, CCAguagguc,
CCAguauugu, CCAgugaggc, CCAgugagua, CCAgugagug, CCAgugggguc, CCAguuaguu,
CCAguugagu, CCCguaagau, CCCguauguc, CCCguauguu, CCCguccugc, CCCgugagug,
CCGguaaaga, CCGguaagau, CCGguaagcc, CCGguaagga, CCGguaaggc, CCGguaaugg,
CCGguacagu, CCGguacuga, CCGguauucc, CCGgucagug, CCGgugaaaa, CCGgugagaa,
CCGgugaggg, CCGgugagug, CCGgugaguu, CCGgugcgcg, CCGgugggcg, CCGguugguc,
CCUguaaaug, CCUguaaauu, CCUguaagaa, CCUguaagac, CCUguaagag, CCUguaagca,
CCUguaagcg, CCUguaagga, CCUguaaguu, CCUguaggua, CCUguaggug, CCUguaucuu,
CCUguauggu, CCUguaugug, CCUgugagaa, CCUgugagca, CCUgugaggg, CCUgugaguc,
CCUgugagug, CCUgugaguu, CCUguggcuc, CCUgugggua, CCUgugugua, CCUguuagaa,
CGAguaaggg, CGAguaaggu, CGAguagcug, CGAguaggug, CGAguagguu, CGAgugagca,
CGCguaagag, CGGgcaggca, CGGguaagcc, CGGguaagcu, CGGguaaguu, CGGguaauuc,
CGGguaauuu, CGGguacagu, CGGguacggg, CGGguaggag, CGGguaggcc, CGGguaggug,
CGGguauuua, CGGgucugag, CGGgugaccg, CGGgugacuc, CGGgugagaa, CGGgugaggg,
CGGgugaggu, CGGgugagua, CGGgugagug, CGGgugaguu, CGGgugauuu, CGGgugccuu,
CGGgugggag, CGGgugggug, CGGgugggguu, CGGgugugguc, CGGgugugug, CGGgugugguu,
CGGguucaag, CGGguucaug, CGGguuugcu, CGUguagggu, CGUguaugca, CGUguaugua,
CGUgucugua, CGUgugagug, CGUguuuucu, CUAguaaaug, CUAguaagcg, CUAguaagcu,
CUAguaagua, CUAguaaguc, CUAguaagug, CUAguaaguu, CUAguaauuu, CUAguaggua,
CUAguagguu, CUAguaugua, CUAguauguu, CUAgugagua, CUCguaagca, CUCguaagug,
CUCguaaguu, CUCguaucug, CUCgucugug, CUCgugaaua, CUCgugagua, CUCgugauua,
CUGguaaaaa, CUGguaaaau, CUGguaaacc, CUGguaaacg, CUGguaaagc, CUGguaaaua,
CUGguaaauc, CUGguaaaug, CUGguaaauu, CUGguaacac, CUGguaacag, CUGguaaccc,
CUGguaaccg, CUGguaacug, CUGguaacuu, CUGguaagaa, CUGguaagag, CUGguaagau,
CUGguaagca, CUGguaagcc, CUGguaagcu, CUGguaagga, CUGguaaggc, CUGguaaggg,
CUGguaaggu, CUGguaagua, CUGguaagug, CUGguaaguu, CUGguaauga, CUGguaaugc,
CUGguaauuc, CUGguaauuu, CUGguacaac, CUGguacaau, CUGguacaga, CUGguacaua,
CUGguacauu, CUGguaccau, CUGguacguu, CUGguacuaa, CUGguacuug, CUGguacuuu,

CUGguagaga, CUGguagaua, CUGguagcgu, CUGguaggau, CUGguaggca, CUGguaggua,
CUGguagguc, CUGguaggug, CUGguaucaa, CUGguaugau, CUGguauggc, CUGguauggu,
CUGguaugua, CUGguaugug, CUGguauguu, CUGguauuga, CUGguauuuc, CUGguauuuu,
CUGgucaaca, CUGgucagag, CUGgucccgc, CUGgucggua, CUGgucuggg, CUGgugaagu,
CUGgugaaua, CUGgugaauu, CUGgugacua, CUGgugagaa, CUGgugagac, CUGgugagca,
CUGgugagcu, CUGgugagga, CUGgugaggc, CUGgugaggg, CUGgugaggu, CUGgugagua,
CUGgugaguc, CUGgugagug, CUGgugaguu, CUGgugauua, CUGgugauuu, CUGgugcaga,
CUGgugcgcu, CUGgugcgug, CUGgugcuga, CUGgugggag, CUGgugggga, CUGgugggua,
CUGgugggguc, CUGgugggug, CUGgugggguu, CUGgugugaa, CUGgugugca, CUGgugugcu,
CUGguguggu, CUGgugugug, CUGguguguu, CUGguuagcu, CUGguuagug, CUGguucgug,
CUGguuggcu, CUGguuguuu, CUGguuugua, CUGguuuguc, CUGguuugug, CUUguaaaug,
CUUguaagcu, CUUguaagga, CUUguaaggc, CUUguaagua, CUUguaagug, CUUguaaguu,
CUUguacguc, CUUguacgug, CUUguaggua, CUUguagugc, CUUguauagg, CUUgucagua,
CUUgugagua, CUUgugaguc, CUUgugaguu, CUUgugggguu, CUUgugugua, CUUguuagug,
CUUguuugag, GAAguaaaac, GAAguaaagc, GAAguaaagu, GAAguaaaua, GAAguaaauu,
GAAguaagaa, GAAguaagcc, GAAguaagcu, GAAguaagga, GAAguaagua, GAAguaagug,
GAAguaaguu, GAAguaaauau, GAAguaaugc, GAAguaauua, GAAguaauuu, GAAguaccau,
GAAguacgua, GAAguacguc, GAAguaggca, GAAguagguc, GAAguauaaa, GAAguaugcu,
GAAguaugug, GAAguauguu, GAAguauuaa, GAAgucagug, GAAgugagag, GAAgugagcg,
GAAgugaggu, GAAgugaguc, GAAgugagug, GAAgugaguu, GAAgugauaa, GAAgugauuc,
GAAgugcgug, GAAgugugggg, GAAgugugguc, GAAguuggug, GACguaaagu, GACguaagcu,
GACguaagua, GACguaaugg, GACguaugcc, GACguauguu, GACgugagcc, GACgugagug,
GAGgcaaaug, GAGgcaagag, GAGgcaagua, GAGgcaagug, GAGgcaaguu, GAGgcacgag,
GAGgcaggga, GAGgcaugug, GAGgcgaagg, GAGguaaaaa, GAGguaaaac, GAGguaaaag,
GAGguaaaau, GAGguaaacc, GAGguaaaga, GAGguaaagc, GAGguaaagu, GAGguaaaua,
GAGguaaauc, GAGguaaaug, GAGguaaauu, GAGguaacaa, GAGguaacag, GAGguaacca,
GAGguaaccu, GAGguaacuu, GAGguaagaa, GAGguaagag, GAGguaagau, GAGguaagca,
GAGguaagcc, GAGguaagcg, GAGguaagcu, GAGguaagga, GAGguaaggc, GAGguaaggg,
GAGguaaggu, GAGguaagua, GAGguaaguc, GAGguaauaa, GAGguaauac, GAGguaauau,
GAGguaauca, GAGguaaucu, GAGguaaugg, GAGguaaugu, GAGguaauug, GAGguaauuu,
GAGguacaaa, GAGguacaac, GAGguacaga, GAGguacagc, GAGguacagu, GAGguacaua,
GAGguacauu, GAGguaccag, GAGguaccga, GAGguaccug, GAGguaccuu, GAGguacuag,
GAGguacuau, GAGguacucc, GAGguacugc, GAGguacugg, GAGguacugu, GAGguacuug,
GAGguacuuu, GAGguagaag, GAGguagaga, GAGguagagg, GAGguagagu, GAGguagauc,
GAGguagcua, GAGguagcug, GAGguaggaa, GAGguaggag, GAGguaggca, GAGguaggcu,
GAGguaggga, GAGguagggc, GAGguagggg, GAGguaggua, GAGguaggug, GAGguagguu,
GAGguaguaa, GAGguaguag, GAGguaguau, GAGguagucu, GAGguagugc, GAGguagugg,
GAGguaguua, GAGguaguug, GAGguauaag, GAGguauacu, GAGguauagc, GAGguauaug,
GAGguauauu, GAGguaucau, GAGguaucug, GAGguaucuu, GAGguaugaa, GAGguaugac,
GAGguaugag, GAGguaugcc, GAGguaugcg, GAGguaugcu, GAGguaugga, GAGguauggg,

GAGguauggu, GAGguaugua, GAGguauguc, GAGguaugug, GAGguauguu, GAGguauucc,
GAGguauuga, GAGguauugu, GAGguauuua, GAGguauuuc, GAGguauuug, GAGguauuuu,
GAGgucaaca, GAGgucaagg, GAGgucaaug, GAGgucacug, GAGgucagaa, GAGgucagag,
GAGgucagcu, GAGgucagga, GAGgucaggc, GAGgucaggg, GAGgucaggu, GAGgucagua,
GAGgucauau, GAGgucaugu, GAGgucauuu, GAGguccaua, GAGguccauc, GAGguccggg,
GAGguccggu, GAGguccuug, GAGgucgggg, GAGgucucgu, GAGgucugag, GAGgucuggu,
GAGgucuguc, GAGgucuguu, GAGgucuuuu, GAGgugaaaa, GAGgugaaau, GAGgugaaca,
GAGgugaagg, GAGgugaaua, GAGgugaauu, GAGgugacau, GAGgugacca, GAGgugaccu,
GAGgugacua, GAGgugacuu, GAGgugagaa, GAGgugagac, GAGgugagag, GAGgugagau,
GAGgugagca, GAGgugagcc, GAGgugagcg, GAGgugagcu, GAGgugagga, GAGgugaggc,
GAGgugaggg, GAGgugagua, GAGgugagug, GAGgugaguu, GAGgugauau, GAGgugaucc,
GAGgugaucu, GAGgugauga, GAGgugaugg, GAGgugaugu, GAGgugauuc, GAGgugcaca,
GAGgugcaga, GAGgugcagc, GAGgugcagg, GAGgugccag, GAGgugccca, GAGgugccuu,
GAGgugcggg, GAGgugcgug, GAGgugcucc, GAGgugcugg, GAGgugcuua, GAGgugcuug,
GAGguggaaa, GAGguggaau, GAGguggacc, GAGguggacg, GAGguggagg, GAGguggcug,
GAGgugggaa, GAGgugggag, GAGgugggau, GAGgugggca, GAGgugggcg, GAGgugggcu,
GAGguggggga, GAGguggggc, GAGguggggg, GAGgugggua, GAGguggguc, GAGgugggug,
GAGguggguu, GAGgugguau, GAGgugguuc, GAGgugucau, GAGgugugag, GAGgugugau,
GAGgugugca, GAGgugugcu, GAGgugugga, GAGgugugggg, GAGgugugggu, GAGgugugua,
GAGgugugug, GAGguuaaau, GAGguuaaga, GAGguuaaua, GAGguuaccg, GAGguuagaa,
GAGguuagac, GAGguuagag, GAGguuaggu, GAGguuagua, GAGguuaguc, GAGguuagug,
GAGguuaguu, GAGguuaugu, GAGguuauuc, GAGguucaaa, GAGguucaua, GAGguucuga,
GAGguugaag, GAGguugcag, GAGguugcug, GAGguuggaa, GAGguuggag, GAGguuggau,
GAGguuggua, GAGguugguc, GAGguuggu, GAGguuguag, GAGguuucug, GAGguuugag,
GAGguuugga, GAGguuuggg, GAGguuugua, GAGguuuguu, GAGguuuuca, GAGguuuuga,
GAGguuuugg, GAGguuuuua, GAGguuuuuc, GAUguaaaau, GAUguaagca, GAUguaagcc,
GAUguaaggu, GAUguaagua, GAUguaagug, GAUguaaguu, GAUguacauc, GAUguaggua,
GAUguauggc, GAUguaugua, GAUguauguu, GAUgucagug, GAUgugagag, GAUgugagcc,
GAUgugagcu, GAUgugagga, GAUgugaguc, GAUgugagug, GAUgugaguu, GAUgugggua,
GAUgugggug, GAUgugugu, GAUguuagcu, GAUguucagu, GAUguucgug, GAUguuugu,
GCAguaaagg, GCAguaagaa, GCAguaagga, GCAguaagua, GCAguaaguc, GCAguaaguu,
GCAguagaug, GCAguaggua, GCAguaugug, GCAguauguu, GCAgucagua, GCAgucagug,
GCAguccggu, GCAgugacuu, GCAgugagcc, GCAgugagcg, GCAgugagcu, GCAgugagua,
GCAgugagug, GCAgugaguu, GCAgugggua, GCAguuaagu, GCAguugagu, GCCguaaguc,
GCCgugagua, GCGguaaagc, GCGguaaaua, GCGguaagcu, GCGguaaggg, GCGguaagug,
GCGguaauca, GCGguacgua, GCGguacuug, GCGguagggu, GCGguagugu, GCGgugagca,
GCGgugagcu, GCGgugaguu, GCGguggcuc, GCGgugugca, GCGgugugu, GCGguuaagu,
GCGguuugca, GCUgcuguaa, GCUguaaaua, GCUguaagac, GCUguaagag, GCUguaagca,
GCUguaagga, GCUguaagua, GCUguaaguc, GCUguaagug, GCUguaaguu, GCUguaggug,
GCUguauggu, GCUgucagug, GCUguccuug, GCUgugagaa, GCUgugagcc, GCUgugagga,

GCUgugagua, GCUgugaguc, GCUgugagug, GCUgugaguu, GCUgugguu, GGAguaagag, GGAguaagca, GGAguaagcc, GGAguaagcu, GGAguaagga, GGAguaagug, GGAguaaguu, GGAguaauuu, GGAguacugu, GGAguaggaa, GGAguaggua, GGAguagguu, GGAguaguau, GGAguaugac, GGAguauggu, GGAgucaagu, GGAgugaggg, GGAgugagua, GGAgugaguc, GGAgugagug, GGAgugaguu, GGAgugcuuu, GGAgugggca, GGAgugggug, GGAguuaagg, GGAguugaga, GGCguaagcc, GGCguaggua, GGCguaggug, GGCgugagcc, GGCgugaguc, GGGguaaaca, GGGguaaacc, GGGguaaacu, GGGguaagaa, GGGguaagag, GGGguaagau, GGGguaagca, GGGguaagcc, GGGguaagcu, GGGguaagga, GGGguaaggg, GGGguaagua, GGGguaagug, GGGguaaguu, GGGguagaca, GGGguaggag, GGGguaggcc, GGGguaggga, GGGguaggua, GGGguaggug, GGGguagguu, GGGguagugc, GGGguaucug, GGGguaugac, GGGguaugga, GGGguaugua, GGGguauguc, GGGguaugug, GGGguauguu, GGGgucagua, GGGguccgug, GGGgucggag, GGGgucugug, GGGgugaaca, GGGgugaaga, GGGgugagaa, GGGgugagau, GGGgugagcc, GGGgugagcg, GGGgugagcu, GGGgugagga, GGGgugaggc, GGGgugaggg, GGGgugaguc, GGGgugagug, GGGgugaguu, GGGgugcgua, GGGgugggu, GGGgugggua, GGGgugggug, GGGgugggu, GGGgugugcg, GGGgugugua, GGGgugugc, GGGgugugug, GGGguuacag, GGGguuggac, GGGguuggga, GGGguuugcc, GGGguuugua, GGUguaagaa, GGUguaagau, GGUguaagca, GGUguaagcc, GGUguaagcg, GGUguaaguc, GGUguaagug, GGUguagguc, GGUguaggug, GGUguagguu, GGUguccgua, GGUgugagag, GGUgugagcc, GGUgugagcu, GGUgugagua, GGUgugaguc, GGUgugcuuc, GGUguggcug, GGUgugguga, GGUgugucug, GGUguugaaa, GGUguugcug, GUAguaagau, GUAguaagua, GUAguaagug, GUAguagcuu, GUAguaggua, GUAgucagua, GUAgugagua, GUAgugggug, GUAguuaagu, GUAguuucug, GUCguaagug, GUCgugagug, GUCgugaguu, GUGgcaagua, GUGgcuugua, GUGguaaaau, GUGguaaaga, GUGguaaauu, GUGguaacau, GUGguaacua, GUGguaagaa, GUGguaagac, GUGguaagag, GUGguaagau, GUGguaagca, GUGguaagcg, GUGguaagcu, GUGguaagga, GUGguaaggc, GUGguaagua, GUGguaaguc, GUGguaagug, GUGguaaguu, GUGguaauga, GUGguaauuc, GUGguaauuu, GUGguacaug, GUGguacgau, GUGguacuau, GUGguacuug, GUGguagaua, GUGguagcgc, GUGguaggga, GUGguagguc, GUGguaggug, GUGguagguu, GUGguauaaa, GUGguaucuc, GUGguaugaa, GUGguaugau, GUGguaugca, GUGguaugua, GUGguauguu, GUGguccgug, GUGgucuggc, GUGgugaaac, GUGgugagaa, GUGgugagau, GUGgugagca, GUGgugagcu, GUGgugagga, GUGgugaggc, GUGgugagug, GUGgugaguu, GUGgugauua, GUGgugauuc, GUGgugcgau, GUGgugcuua, GUGgugggaa, GUGgugggua, GUGgugggc, GUGguguccg, GUGguuagca, GUGguuaggu, GUGguuagug, GUGguuugca, GUGguuugua, GUUguaaggu, GUUguaagua, GUUguaaguc, GUUguaaguu, GUUguaccac, GUUguagcgu, GUUguaugug, GUUguauguu, GUUgucugug, GUUgugagcu, GUUgugagug, GUUgugaguu, GUUgugggua, GUUgugggu, UAAguaaaug, UAAguaacua, UAAguaagaa, UAAguaagag, UAAguaagau, UAAguaagca, UAAguaagcu, UAAguaagga, UAAguaaggu, UAAguaagua, UAAguaaguc, UAAguaagug, UAAguaaguu, UAAguaauaa, UAAguacuag, UAAguaguuu, UAAguauaaa, UAAguauaca, UAAguaugua, UAAguauuau, UAAguauuuu, UAAgucuuuu, UAAgugagac, UAAgugagga, UAAgugaggg, UAAgugagua, UAAgugaguc, UAAgugagug, UAAgugaguu, UAAgugaucc, UAAgugauuc,

UAAgugcgug, UAAguuaagu, UAAguuccag, UAAguucuuu, UAAguuguaa, UAAguuguau, UAAguuuguu, UACguaacug, UACguaagaa, UACguaagau, UACguaagua, UACguaagug, UACguauccu, UACgucuggc, UACgugacca, UAGgcaagac, UAGgcaaguc, UAGgcagguc, UAGgcgugug, UAGguaaaaa, UAGguaaaac, UAGguaaaag, UAGguaaaau, UAGguaaaca, UAGguaaaga, UAGguaaaua, UAGguaaauc, UAGguaaaug, UAGguaaauu, UAGguaacac, UAGguaacag, UAGguaacau, UAGguaacca, UAGguaacgg, UAGguaacua, UAGguaacuc, UAGguaacug, UAGguaacuu, UAGguaagac, UAGguaagag, UAGguaagau, UAGguaagca, UAGguaagcc, UAGguaagcu, UAGguaagga, UAGguaaggc, UAGguaaggg, UAGguaagua, UAGguaaguc, UAGguaagug, UAGguaaguu, UAGguaauag, UAGguaauau, UAGguaaucu, UAGguaauga, UAGguaaugg, UAGguaaugu, UAGguaauua, UAGguaauuc, UAGguaauuu, UAGguacagc, UAGguacagu, UAGguacauu, UAGguaccag, UAGguaccua, UAGguaccuu, UAGguacgag, UAGguacgua, UAGguacguu, UAGguacuau, UAGguacuga, UAGguacugg, UAGguacuuc, UAGguacuuu, UAGguagcgg, UAGguaggaa, UAGguaggac, UAGguaggau, UAGguaggga, UAGguagggg, UAGguaggua, UAGguagguc, UAGguaggug, UAGguagguu, UAGguaguaa, UAGguagucu, UAGguagugg, UAGguagugu, UAGguaguuu, UAGguauaaa, UAGguauaac, UAGguauaag, UAGguauaau, UAGguauaca, UAGguauacu, UAGguauaua, UAGguauauc, UAGguauauu, UAGguaucag, UAGguaucua, UAGguaucuc, UAGguaugaa, UAGguaugag, UAGguaugca, UAGguaugga, UAGguauggc, UAGguauggu, UAGguaugua, UAGguauguc, UAGguaugug, UAGguauguu, UAGguauuaa, UAGguauuac, UAGguauuau, UAGguauuca, UAGguauucc, UAGguauucu, UAGguauuga, UAGguauuua, UAGguauuuc, UAGguauuuu, UAGgucacuc, UAGgucagcu, UAGgucaggu, UAGgucagua, UAGgucagug, UAGgucaguu, UAGgucaucu, UAGgucauug, UAGguccaau, UAGguccugu, UAGgucucaa, UAGgucucgc, UAGgucuggc, UAGgucuguc, UAGgucugug, UAGgugaagu, UAGgugaaua, UAGgugaaug, UAGgugaauu, UAGgugacau, UAGgugacca, UAGgugacua, UAGgugagaa, UAGgugagac, UAGgugagag, UAGgugagau, UAGgugagcc, UAGgugagcu, UAGgugagga, UAGgugaggc, UAGgugaggu, UAGgugagua, UAGgugaguc, UAGgugagug, UAGgugauca, UAGgugauuc, UAGgugauuu, UAGgugcaua, UAGgugcauc, UAGgugccgu, UAGgugccug, UAGgugcgca, UAGgugcgua, UAGgugcgug, UAGgugcuga, UAGguggaua, UAGguggaa, UAGguggac, UAGguggag, UAGguggau, UAGguggcc, UAGguggcu, UAGguggguu, UAGguggugu, UAGguguaaa, UAGgugugaa, UAGgugugag, UAGgugugca, UAGgugugcc, UAGgugugcg, UAGguguggu, UAGgugugua, UAGgugugug, UAGguguugg, UAGguuaagc, UAGguuagac, UAGguuagcc, UAGguuaggc, UAGguuagua, UAGguuaguc, UAGguuagug, UAGguucccc, UAGguucuac, UAGguuggua, UAGguuggu, UAGguugucc, UAGguuuauu, UAGguuugcc, UAGguuugua, UAGguuuguc, UAGguuugug, UAGguuuguu, UAGguuuuuc, UAGguuuuug, UAUguaagaa, UAUguaagau, UAUguaagca, UAUguaagcc, UAUguaagua, UAUguaaguc, UAUguaagug, UAUguaaguu, UAUguacgug, UAUguacguu, UAUguagguc, UAUguagguu, UAUguauccu, UAUguaucuc, UAUguaugua, UAUguauguc, UAUguaugug, UAUguauuau, UAUgucagaa, UAUgucugua, UAUgugaaua, UAUgugacag, UAUgugagua, UAUgugagug, UAUgugaguu, UAUgugggca, UAUgugugua, UAUguguuua, UAUguuuugu, UCAgcgacau, UCAguaaaau, UCAguaaaua, UCAguaacug, UCAguaagaa, UCAguaagag,

UCAguaagau, UCAguaagca, UCAguaagcc, UCAguaagcu, UCAguaaggg, UCAguaagua, UCAguaaguc, UCAguaagug, UCAguaaguu, UCAguaucuu, UCAguaugga, UCAguauggu, UCAgucccca, UCAgugagca, UCAgugagcu, UCAgugagua, UCAgugagug, UCAgugaguu, UCAgugauug, UCAgugggug, UCAguugagc, UCAguugauu, UCAguuuagu, UCCguaagca, UCCguaagcu, UCCguaaguc, UCCguaagug, UCCguaauag, UCCguacuua, UCCguaugua, UCCguauguu, UCCgugagau, UCCgugaguc, UCGguaaauu, UCGguaagag, UCGguaagcu, UCGguacauc, UCGguacucc, UCGguagacc, UCGguagguu, UCGguaguaa, UCGguaugug, UCGguauguu, UCGguauuga, UCGgucagua, UCGgucuuag, UCGgugaagu, UCGgugagaa, UCGgugagca, UCGgugaggc, UCGgugagua, UCGgugcgcu, UCGgugcuuu, UCGgugguuu, UCGguuagcu, UCUguaaaag, UCUguaagaa, UCUguaagau, UCUguaagca, UCUguaagcu, UCUguaagua, UCUguaaguc, UCUguaagug, UCUguaaguu, UCUguaauaa, UCUguaauga, UCUguaaugu, UCUguaggua, UCUguagguu, UCUguauaua, UCUguaugac, UCUguaugua, UCUguccucg, UCUgugagag, UCUgugagcu, UCUgugagga, UCUgugagua, UCUgugaguc, UCUgugagug, UCUgugaguu, UCUgugcgua, UCUgugugag, UGAguaacuu, UGAguaagau, UGAguaagca, UGAguaagcu, UGAguaaggc, UGAguaaggu, UGAguaagua, UGAguaaguc, UGAguaagug, UGAguaaguu, UGAguaaucc, UGAguaauua, UGAguacagu, UGAguacgua, UGAguacguu, UGAguacugu, UGAguagcug, UGAguaggua, UGAguauaaa, UGAguaugcu, UGAguaugga, UGAguaugua, UGAguauguc, UGAguauguu, UGAgucagag, UGAgucuacg, UGAgugaaua, UGAgugaauu, UGAgugagaa, UGAgugagau, UGAgugagca, UGAgugagcc, UGAgugagga, UGAgugagua, UGAgugagug, UGAgugaguu, UGAgugggaa, UGAguuaaga, UGAguuaaug, UGAguuacgg, UGAguuaggu, UGAguucuau, UGAguugguu, UGAguuguag, UGAguuuauc, UGCguaaguc, UGCguaagug, UGCguacggc, UGCguacggg, UGCguaugua, UGGgcaaguc, UGGgcaagug, UGGgcacauc, UGGgccacgu, UGGgccccgg, UGGguaaaau, UGGguaaagc, UGGguaaagg, UGGguaaagu, UGGguaaaua, UGGguaaaug, UGGguaaauu, UGGguaacag, UGGguaacau, UGGguaacua, UGGguaacuu, UGGguaagaa, UGGguaagac, UGGguaagag, UGGguaagau, UGGguaagca, UGGguaagcc, UGGguaagcu, UGGguaaggg, UGGguaaggu, UGGguaagua, UGGguaaguc, UGGguaagug, UGGguaaguu, UGGguaaugu, UGGguaauua, UGGguaauuu, UGGguacaaa, UGGguacagu, UGGguacuac, UGGguaggga, UGGguagguc, UGGguaggug, UGGguagguu, UGGguaguua, UGGguauagu, UGGguaugaa, UGGguaugac, UGGguaugag, UGGguaugua, UGGguauguc, UGGguaugug, UGGguauguu, UGGguauuug, UGGgucuuug, UGGgugaccu, UGGgugacua, UGGgugagac, UGGgugagag, UGGgugagca, UGGgugagcc, UGGgugagga, UGGgugaggc, UGGgugaggg, UGGgugagua, UGGgugaguc, UGGgugagug, UGGgugaguu, UGGgugcgug, UGGguggagg, UGGguggcuu, UGGgugggg, UGGgugggua, UGGguggguc, UGGgugggug, UGGguggguu, UGGgugugga, UGGgugugug, UGGgugugug, UGGgugugu, UGGguguuua, UGGguuaaug, UGGguuaguc, UGGguuagug, UGGguuaguu, UGGguucaag, UGGguucgua, UGGguuggug, UGGguuuaag, UGGguuugua, UGUgcaagua, UGUguaaaua, UGUguaagaa, UGUguaagac, UGUguaagag, UGUguaaggu, UGUguaagua, UGUguaaguc, UGUguaaguu, UGUguacuuc, UGUguaggcg, UGUguaggua, UGUguaguua, UGUguaugug, UGUgucagua, UGUgucugua, UGUgucuguc, UGUgugaccc, UGUgugagau, UGUgugagca, UGUgugagcc, UGUgugagua, UGUgugaguc,

UGUgugagug, UGUgugcgug, UGUgugggug, UGUguggguu, UGUgugugag, UGUguguucu, UGUguuuaga, UUAguaaaua, UUAguaagaa, UUAguaagua, UUAguaagug, UUAguaaguu, UUAguaggug, UUAgugagca, UUAgugaguu, UUAguuaagu, UUCguaaguc, UUCguaaguu, UUCguaauua, UUCgugagua, UUCgugaguu, UUGgcaagug, UUGgccgagu, UUGguaaaaa, UUGguaaaau, UUGguaaaga, UUGguaaagg, UUGguaaagu, UUGguaaauc, UUGguaaaug, UUGguaaauu, UUGguaacug, UUGguaacuu, UUGguaagaa, UUGguaagag, UUGguaagcu, UUGguaagga, UUGguaaggg, UUGguaagua, UUGguaagug, UUGguaaguu, UUGguaauac, UUGguaauca, UUGguaaugc, UUGguaaugu, UUGguaauug, UUGguaauuu, UUGguacaua, UUGguacgug, UUGguagagg, UUGguaggac, UUGguaggcg, UUGguaggcu, UUGguaggga, UUGguaggua, UUGguagguc, UUGguaggug, UUGguauaaa, UUGguauaca, UUGguauauu, UUGguaucua, UUGguaucuc, UUGguaugca, UUGguaugua, UUGguaugug, UUGguauguu, UUGguauugu, UUGguauuua, UUGguauuuu, UUGgucagaa, UUGgucagua, UUGgucucug, UUGgucugca, UUGgugaaaa, UUGgugacug, UUGgugagac, UUGgugagau, UUGgugagca, UUGgugagga, UUGgugaggg, UUGgugagua, UUGgugaguc, UUGgugagug, UUGgugaguu, UUGgugaugg, UUGgugauua, UUGgugauug, UUGgugcaca, UUGgugggaa, UUGgugggc, UUGgugggua, UUGgugggguc, UUGgugggug, UUGgugggguu, UUGguguggu, UUGgugugug, UUGgugugug, UUGgugugguu, UUGguuaagu, UUGguuagca, UUGguuagug, UUGguuaguu, UUGguuggga, UUGguuggguu, UUGguuugua, UUGguuuguc, UUUgcaagug, UUUguaaaua, UUUguaaaug, UUUguaagaa, UUUguaagac, UUUguaagag, UUUguaagca, UUUguaaggu, UUUguaagua, UUUguaaguc, UUUguaagug, UUUguaaguu, UUUguaauuu, UUUguacagg, UUUguacgug, UUUguacuag, UUUguacugu, UUUguagguu, UUUguauccu, UUUguauguu, UUUgugagca, UUUgugagug, UUUgugcguc, UUUgugugug, и uGGguaccug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAGgcaagau, AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag, AUGgcacuua, UAAguaaguc, UGGgugagcu, CGAgcugggc, AAAgcacccc, UAGgugggg, AGAguaacgu, UCGgugaugu, AAUgucaguu, AGGgucugag, GAGgugacug, AUGguagguu, GAGgucuguc, CAGguaugug, CAAguacugc, CACgugcgua, CCGgugagcu, CAGguacuuc, CAGgcgagag, GAAgcaagua, AGGgugagca, CAGgcaaguc, AAGgugaggc, CAGguaagua, CCAguugggu, AAGgugugg, CAGguuggag, CCGguaugaa, UGGguaaugu, CAGgugaggu, AGAguaauag, CAGguaugag, AUGguaaguu, UUGgugggc, UUUguaagca, CUCguaugcc, UAGguaagag, UAGgcaaguu, GGAguuaagu, GAGguaugcc, AAGgugugg, CAGgugggug, UUAguaagua, AAGguuggcu, UGAguaugug, CCAgccuucc, CCUguacgug, CCUguaggua, CAGguacgcu, GAGguucuuc, AAGguugccu, CGUguucacu, CGGgugggga, UAGgugggau, CGGguaagga, AAGguacuau, GGGguaagcu, ACGguagagc, CAGgugaaga, GCGguaagag, CAGgugugu, GAAguuugug, AUGgugagca, CGGguucgug, AUUguccggc, GAUgugugug, AUGgucuguu, AAGguaggau, CCGguaagau, AAGguaaaga, GGGgugaguu, AGGguuggug, GGAgugagug, AGUguaagga, UAGguaacug, AAGgugaaga, UGGguaagug, CAGguaagag, UAGgugagcg, GAGguaaaaa, GCCguaaguu, AAGguuuugu, CAGgugagga, ACAgcccaug, GCGgugagcc, CAGguaugca, AUGguaccua, CAAguaugua,

AUGguggugc, UAAguggcag, UAGguauagu, CUGguauuua, AGGguaaacg, AUAguaagug, UUGguacuga, GGUguaagcc, GAGguggaua, GAUguaagaa, ACGgucaguu, UAAguaaaca, AAGguaucug, AGGguauuug, AAGgugaaug, CUGgugaauu, CAGguuuuuu, CAUguaugug, UUGguagagg, AAGguaugcc, CAGgugccac, UCGguauuga, AAGguuugug, AAUguacagg, CAUgugggu, CAUgugaguu, UUGguaaugu, AGUguaggug, GAGguaacuc, GAGguggcgc, CUGguaauug, GAGguuugcu, UGUguacgug, UAGguaaaga, CUAguaggca, UCUgugaguc, UCUguaaggc, CAGguuugug, GAGguagggc, AAGguaacca, ACUgugaguu, UAGguaauag, AAAguaagcu, AUGgugagug, UAGguuugug, AACguaggac, GUAgcaggua, GAGgucagac, AGGguaugaa, GAGguuagug, CAGgcacgug, GGGgcaagac, CAGgugugc, CAGguauuga, CAGguauguc, AAGgcaaggu, UUGgugagaa, AAGguaaaau, GGGguaagua, AAGguaucuu, GACgugaguc, UAUguaugcu, AAGguacugu, CAGgugaacu, CACguaaaug, AAGgugugau, GAAguauuug, AAGgucugug, AAGguggagg, AAGguauaug, CAGguucuua, AGGguaacca, CAGgugucac, AAAguucugu, UUGgugaguu, CAAgugaguc, UAGguagguc, GCGgugagcu, AUUgugagga, CAGgugcaca, CAGguuggaa, CUGgucacuu, GGAguaagug, GAGgugggcu, AAGguacuug, AGGguaggau, AAUgugugu, ACAguuaagu, GAGgugugug, AAGgcgggcu, AUAgcaagua, AAGguuguua, CAAgcaaggc, GUGguaauua, UCUguucagu, AGGguaggcc, AAGguaucau, UAGguaccuu, AAGguaugac, GGAguaggua, UAAguuggca, AGUgugaggc, GAGguuugug, UGGgucugcu, CAGgugaucc, CAGgucagug, AAGguaaggg, CAGgugcagu, GAGgugggc, GCUgugagug, AAGguggagu, GGGgucaguu, AGCguaagug, AGAguaugaa, GGGguagggu, AAGgccagca, CGAguaugcc, GUGgugagcg, AAUguaaauu, CAGgugcgca, GGUguaugaa, CUUgugaguu, AAGguaucuc, AGAguaagga, UAGguaagac, GAGgugagug, CAGgugugu, UUGgugagua, AGGgcgaguu, CAGguuuugc, UUUgugaguu, AGGguaagca, GAGguccucu, CCAgcaggua, GAGguucgcg, CAGgugaucu, ACUguaagua, AAGguaaauc, CAGgcaaaua, GUGguaagca, CAGguuaaau, UUGguaauaa, UAUguaggua, CAGguaguau, AAGgugugcc, UGGguaagag, CAGgcaagca, UUGguaaggg, AAGgcaggug, ACGguaaaug, GCUgugagca, AUGguacaca, GUAgugugu, ACUguaagag, CCCgcagguc, GAGgugagcc, GAGgugcugu, UAAguaugcu, GAGgccaucu, UCAgugagug, CAGgugcuac, AAUgugggug, GAGgugugaa, CUGguagguc, GUGgcgcgcg, CAGgugcaaa, UAAguggagg, CAUgugggua, GAGguagggu, AAAgugaguu, AGGguucuag, UGUgugagcu, AGGgugaauc, CAGgucaggg, AAGgucccug, CUGguagagu, UAGgucaguu, AAAguaaggg, CAAguaugug, CAGgugcuuu, AAGguaauuc, GGGgugcacg, ACUgugcuac, CAGguaccua, CAGguagcuu, UGGgugaggc, CUGguacauu, AGGguaaucu, CAGguacaag, CAGguaauuc, AGGgcacuug, UAGgugagaa, GAGguaaugc, CCAgugaguu, AAAguaugug, CUGgugaauc, UAUguaugua, CCUgcaggug, CAGguaucug, GAGgugaggu, CUGguaaaac, UGUgugugcu, CAGguuaagu, CAGguaaucc, UAGguauuug, UGGguagguc, CAGguaacag, AGCgugcgug, AAGgucagga, GGUgugagcc, CUGguaagua, GGGgugggca, AAGgugggaa, CAGgugagug, CUGguuguua, CAGguaauag, UAGgugaguu, AGAguaaguu, UAGguaaucc, CCGgugacug, GUCgugauua, CUUguaagug, UAGguaguca, CUGguaaguc, AGGgugagcg, CAGguaugga, AUUgugacca, GUUgugggua, AAGguacaag, CUAgcaagug, CUGgugagau, CAGgugggca, AUGgcucgag, CUGguacguu, UUGgugugua, GAGgugucug, GAGgugggac, GGGgugggag, GCAgcgugag, GAGguaaaga,

GAGguaugua, AAGgugagac, AAGguacaau, CUGguaugag, AACguaaaau, GUGguaggga, CUGguaugug, CUUguaagca, AAGguaggga, AUUguaagcc, AUGguaagcu, CAGgugaauu, UAGgugaaua, CAAguaugga, AUGguauggc, GAGgucaugc, CAGguacccu, ACAgugagac, CAGgucugau, GAAguugggu, CUGgugcgug, CAGguacgag, ACAgugagcc, AAGguaagua, GGAguaaggc, GAGgugugua, AAGgucauuu, CAGguagucu, AUGguaucug, AAGguaaacu, GAGguaggug, CUGguaagca, AGGguaagag, AAAguaaagc, CAGguuugag, GAGgcgggua, CGAguacgau, CAGguuguug, AAAguauggg, UAGgcugguc, AAGguaagga, AAGguuuccu, UUGguaaaac, GAGguaagua, CAGguucaag, UGGguuaugu, GAGgugaguu, ACGgugaaac, GAUguaacca, AAGgugcggg, CCGguacgug, GAUgugagaa, GUGgcgguga, CAGguauuag, GAGguuggga, AAGgcuagua, AAGgugggcg, CAGgcaggga, AAUguuaguu, GAGguaaagg, CAGgugugcu, CUGguaugau, AUGguuaguc, CUGgugagaa, CAGgccggcg, CAGgugacug, AAAguaaggu, UAAguacuug, AAGguaaagc, UCGguagggg, CAGguaggaa, AGUguaagca, CCCgugagau, GUGguuguuu, CAGguuugcc, AGGguauggg, UAAguaagug, GAGguaagac, GAUguagguc, CAAguaggug, AUAguaaaua, GAGguugggg, GAGgcgagua, CAGguagugu, GUGguaggug, CAAgugagug, AAGgugacaa, CCAgcguaau, ACGgugaggu, GGGguauauu, CAGgugagua, AAGgugcgug, UAUguaaauu, CAGgucagua, ACGguacuua, GAGgucagca, UAAguaugua, GGGgucagac, AAUgugugag, UCCgucagua, CAGgugcuuc, CCAguuagug, CCGgugggcg, AGGgugcaug, GGGguaggau, UAGgugggcc, GAGguguucg, UUGgcaagaa, UCCguaagua, CAGguguaag, CUCgugagua, GAGguguuuu, GAGgugagca, GAGguaaagu, AAGguacguu, CAGguccagu, AUGgugaaac, GUAgugagcu, CAGgugaaaa, AGGguacagg, AAGguaacgc, AAGguauacc, CCUgugagau, GGGguacgug, GAGguauggu, UAGguauuau, GAAguaggag, UCGguaaggg, CCGguaagcg, GAAguaauua, CAGgugaguc, AAGgucaaga, AUGguaaguc, CAGgugagcu, CCAguuuuug, CAGgugggag, AAGguauuau, AAGguaaaua, AAGgugcugu, AAAguacacc, CUGguucgug, UCAguaaguc, GAAguacgug, CAGgugacaa, UGGguaagaa, UGUguagggg, GAGguaggca, UUGgugaggc, AUGgugugua, CAGguccucc, UUGguaaaug, GCUgugaguu, AUGgucugua, CAUgcaggug, CUGguacacc, CAGguccuua, CAAguaaucu, AUGgcagccu, AAGgucagaa, AACgugaggc, CAGgcacgca, ACGguccagg, UCUguacaua, GAGgugauua, ACGguaaaua, AUGguaacug, CAGgcgcguu, CAGguauaga, AAGguuuguu, CAGguaugaa, UAGguuggua, CUGgugagac, CAGguuagga, AUGgugacug, UUGguauccc, CUUguaggac, AAAgugugu, CAGguuucuu, GGGguauggc, GGGguaggac, ACUguaaguc, AUCguaagcu, UAGguucccc, GGUgugagca, CUGguuggua, GGGguuaggg, UGAguaagaa, GAGguauucc, UGGguuaguc, CAGgcucgug, UAGguagagu, UAGgugcccu, AAAgugagua, GAGguucaua, UUGguaagag, ACCgugugua, UAUguaguau, UGGguaauag, CAGgucugaa, AAAguauaaa, GUGgugaguc, AGUgugauua, UUGgugugug, CAGgugaugg, GCUgugagua, CAGguacaug, AAGguacagu, GAAguuguag, CAGgugauua, UAGgugaauu, GGUguuaaua, CAGguauuua, CAAguacucg, CAAguaagaa, AAGguaccuu, ACGgugaggg, UGAgcaggca, GGGgugaccg, GAGguaaaug, CGGguuugug, AAGgugagcg, GUGguaugga, CUGguaagga, GAGguaccag, CCGgugagug, AAGguuagaa, GAGguacuug, AGAguaaaac, UCUgugagua, AAGgcgggaa, CAGguaugcg, AGGguaaaac, AAGgugacug, AGGguauguu, AAGguaugua, CAGgucucuc, CAGgcaugua, CUGguaggua, AAGgucaugc, CAGguacaca,

GAUguacguu, ACAguacgug, ACGguaccca, CAGguagugc, ACAguaagag, GGUgcacacc, GAGguguaac, AAGgugugua, UAGguacuua, GCGguacugc, UGGguaaguc, CAUguaggua, CAGguaggau, CAGgucuggc, GUGguuuuaa, CAGgugggaa, UGGgugagua, CGAgugagcc, AAGguauggc, AGUguuguca, CAGgugauuu, UAGguaucuc, UAAguauguu, AAGguugagc, AGAguaaaga, GGUguaagua, GGGgugagcu, CAGguauaau, GAGguacaaa, AUGguaccaa, UAGguagggg, UGAgucagaa, AAGgcaauua, UUGguaagau, CAGguacaga, AGAguuagag, CAGgugcguc, GAGguauuac, ACGguacaga, CAGgucuucc, AAGguaaggu, GAGguaauuu, AGUguaggcu, AAAguaagcg, CCUguaagcc, AGGgugauuu, UGUguaugaa, CUGguacaca, AGGguagaga, AUAguaagca, AGAguaugua, UUGgucagca, CAGgcaaguu, AAGguauaua, AAGgucugga, CAGguacgca, AGGgugcggg, AUGguaagug, AAAgugauga, UGCgugagua, AGAguaggga, UGUguaggua, UAGguaggau, UAAgugagug, GCUguaagua, GAAguaagaa, UCGgugaggc, UAGguauuuu, AAGguacaca, AAGguaggua, UGGguagguu, ACAgcaagua, GAGguaggag, UGGgugaguu, GCGgugagau, CCUguagguu, CAGgugugua, CUGguaagcc, AAGgugauuc, CAGguagcua, GUUguaagug, AUGguaagca, AUAguaggga, GGGguucgcu, CCGgucagag, GUAguaugag, CGUguaagau, UGAguaggca, UCAguaugua, GAGguaucug, AGAguauuuu, AAGguuguag, AGUguaaguu, CGGguaaguu, UCGgugcgga, UAGguaagua, GAAguuagau, GCUgugagac, CAGgcaggua, CAGguagggg, UAAguuaaga, AUGgugggu, UAGguaaguu, CUGguaaauu, CCGguaagga, GAGgcaggca, CAUguaagug, AAGgugccua, UUGguaggga, AAGguaaaca, CGGgugugag, GGGgugugag, UCCgugggu, ACGguaaauc, UCAguaggua, CAGgucagcc, CAGgcggugg, CGAguaagcu, CCCgugagca, AAAguaauga, CUGguaagcu, CGGguaacca, CAGgucgcac, GAGguaggcc, UAGgugagcc, UAGguaggca, GCGgugcgug, AUGgugagua, GGGgugaggg, GAGgucacac, CAGguaggcc, CAAgugcuga, GUCgucuuca, CAUguaagaa, GUAguaagga, UAGguuugua, CAAguuagag, AAGguagagu, AAGgugagau, AAAguaggua, ACAgugaauc, CAGgugugcg, CAGgucggcc, AAGguaguau, ACUgucaguc, UCUgcagccu, CGAguaagug, AGAguaauua, AGUgugagug, CCGgugagcg, AAGguaaccu, AAGguugugg, AAGgcauggg, AAGgucagag, ACGguaaggu, GGGgugagca, GAGguugcuu, AAGguaucgc, CCGguaaagg, AAAguuaaug, UAGguacgag, ACCguaauua, GGGguaagga, CCGguaacgc, CAGgucagaa, AAGguacuga, GAGgugacca, GGGgugagcc, AAGguacagg, AUGguaauua, CAGgugagag, AAGgugacuc, AUAguaagua, GAGguaaacc, CAGgugggau, CAGgugagaa, AGGguaaaaa, GAGgugugac, CACguaagcu, CAGgucccc, CAGgucaggu, CGGguaaguc, ACGguauggg, GAUguaaguu, CAAguaauau, CAGguuggg, CCUgugcugg, AAGguaugau, AGGguagagg, AAGgugggu, CAGgugugaa, UUGguaugug, UUGguaucuc, GGGgugagug, CUGgugugug, AGGguagggc, GUGgugagua, CAGguaugua, AAGguacauu, UUAguaagug, AAUguauauc, CUUguaagua, GAGguuagua, CAGguaaggu, CAGguaaugu, AGGgugaggc, CAGguauuuc, CAGgucugga, GGGgugugcu, UAGgugagug, AAUguaaccu, UAAgugaguc, CAGgugcacu, ACGguaagua, GAGguauccu, UCUguaaguc, CAGguauuca, UGUguaagug, CCAgcaaggc, GAGgugaagg, AAUgugggu, UCGgugcgug, UUGguaaggc, GAGguaagug, AAAguaagau, UAGgucuuuu, GAGgucugau, CCAguuagag, UGGgugaaaa, AGAguaagau, CAGguaauug, CAGgccgguc, CCGguaagag, GAGgugagcu, CUGguaagac, CAGgugagau, CUGguuuguu, UGGguaggua, CAGguuagug, CAGguguucg,

CGGguagguc, GUGguacaua, AAGguacuaa, GAUgugagua, UGUguaagac, GAGguagccg, UAGgugaucu, CAGguacgug, CUUgucaguc, GAGguaucac, GAGguaauga, AAGguaacac, CAGguaaagc, AAGgcaagua, CGCgugagcc, AGUgugcguu, GAUguaagca, AAGguaauag, GGAgcaguug, AGCguaagau, AAGgucaggc, GAGguauuca, AAUguaaagu, CAGguaacaa, UCGguaggug, AAAguaaguc, CGGgugcagu, GGUgugugca, UGAgugagaa, CACguguaag, GUGguuggua, GCAgccuuga, CGAgugugau, CAGguauaua, UAUguaugug, CCCgugguca, AUGguaagac, GAGgugugga, AGUguauccu, UGAgugugc, UGGguaaucu, AUGgcagguu, GAGguaagau, UCAgcagcgu, AAGgugggau, CGGgugcgcu, CAGgugucug, AGCgugguaa, AAUgugaaug, UCGgugagac, UAGguaaagc, CUGguaaaag, CCGgugcgga, CAGguacuca, CAGguagcaa, GAAguugagu, GAGguggagg, AGGguaugag, UAGguaugcu, UAGgugagac, CAGguaauua, CGUguaagcc, CUUguaaguu, AAGguaacuu, UCGgcaaggc, GAGguucucg, GAGgugggcg, AAGgcaugug, CUGguauguu, UAAgucauuu, CAUguaauua, AAUguaaaga, UAGgugcuca, AAGguaaugg, GAGguacuga, UGGguaagua, UGGguaaaaa, AAGgugagcu, UACgugaguu, AGGgugagcc, CGGgugagga, UGGgugagag, GGUguaagcu, CGGgugggguu, CCAgcuaagu, AAGguuuguc, GAGguuagac, GAGguaccuc, UUUguaaguu, GAGguuagga, CAGguaggga, AGGguaauac, UGCgugugua, CCAguaacca, AGGgucuguc, UGGguaugua, GUGguaagcu, CAGguaaccu, AAGgugaguu, UAGguucgug, AAAguuagua, UGGgcaaguc, AAGgcacagu, GUUguaaguc, AAGguuugcc, CUUgcauggg, GCGgugagua, GGGguaagcg, GCCguaagaa, GAGgucggga, UUGguauugu, AGUgugagac, CUGgugggga, AGAguaaggu, CCGgugggguc, CAGguauucu, UGGguaacgu, UUGgugagag, UAGguacccu, GGGgugcguc, AAGgcaggag, ACGguacauu, GAGguaguua, CAGguauggg, UUUgugugguc, CAGguacuua, AUGguauacu, AGUgugagcc, ACAguaacga, CUGguaccca, CAGguaaccc, GGAguaagua, GAGgugggug, ACUguauguc, ACGgugagua, CUGguaaugu, AAGguaucag, CAGgugcccc, AGUgucagug, AAGguaggag, GGAguaugug, UUGguauuuu, CCUguuguga, UUUguaagaa, UAGguaacau, CAGguaagca, CAGgucacag, CAGgugugag, UAGguuugcg, CUGguaagaa, ACGguuguau, AAGguuggg, AAGgugaauu, GGGguuaguu, ACGguaaggc, CAGguuuaag, CUGguaaguu, GGGgugagag, UGGgugggguu, GAGguuuguu, UGGguaaaug, CAGgcaggcc, CACgugcagg, AAGgugagcc, CAAguaagug, CAGgucaguc, GCGguauaau, UAGguaaagu, UAGguggauu, GAGgucugga, UCGgucaguu, UGGguaacug, AAGguuugau, UGUgcuggug, UGUguaccuc, UGGguacagu, AUCgucagcg, CAGgucuugg, GAAguuggua, GAAguaaaga, UUGguaagcu, UAGguaccag, AGGguaucau, CAGguaaaaa, ACGguaauuu, AUUguaaguu, GAGguacagu, CAGgugaaag, UGGguuguuu, GGGguaggug, CAGgugccca, AGCgugagau, CCAgugagug, AGGguagaug, UGGgugugc, AUCgcgugag, AGGguaagcc, AGGguagcag, UUCguuuccg, AAGguaagcg, UGGguaagcc, CAGguauggc, UGUguaagua, AAGguagaga, ACGguaauaa, CUGguacggu, GAGgucacag, UAUguaaguu, CUGguacgcc, CAAguaagau, CUAgugagua, CCGguaaccg, CUUguaaguc, GUGgugagaa, ACCguaugua, GUAguaagug, UUGgugggua, CGGguacuuu, UGGguaaaua, AGAgugagua, AAGguagguu, AAGguaugcg, CCUguaggcu, ACAguagaaa, CCGguuagua, CGGguaggcg, GCAgugagug, GAGgugaguc, CUGguagccu, CAUguaugua, GAAguaacuu, GAAguaagau, AAGguuagau, AAGguaauca, AAUguaugua, UGAguaagau, AGAgugagca, GUAguucuau, GAGguaauca, UAGguaugga,

UAGgugggac, GAGguacaug, UGGguaaggc, CAGguacgcc, CCAguuacgc, ACUgugguga, GAGguaaguc, AUUguaggug, ACCgucagug, AAUgugaggg, ACUgugagug, UGGguguggu, AAGguuggga, AAGguuugga, UCCgugagug, CGGgugagug, AGAguaagcu, CAGgcaagcu, UAGguauauu, AAAguagcag, GAGguaaccu, AAGgugggca, AGGgugagua, UGGguaaggu, CUUgucagug, UAGgugcgcu, GAGgcaaauu, AGGguaccuc, CAAgugcgua, AGAguaagac, GUGguaaaua, GAUguaagcg, GAGguaaagc, UAGgugagua, CAGguaacau, CCUguacggc, UAGguauguc, UAGguccaua, GAGgugaaaa, AAAguacuga, UUGguaagcg, CAGgcaagcg, UUUgcagguu, CAGguuuaua, CUGguaaagc, AUGgugagcu, CAGgugguug, GUAguaaguu, CAGguaauac, CAGgcaaggc, AAGguaauuu, UUUguccgug, GAGguagguu, ACCgugagug, CAAguaagcu, ACAgugagua, UUGgugagau, AAGguagucu, CAGguaaagg, GGGguaugga, UUUguaagug, GUGguaagag, AGUgugaguu, AAGgcaagcg, UAAgugagua, AGGgugagug, AGUguacgug, AGGgugcgua, GGCgugagcc, CGAguuauga, CAGguaaaga, UUGgugaaga, AGGguaaugg, AAGguccaga, AGUgugaguc, CAGguaauuu, CAGguaacgc, CUGguacacu, CUGguuagug, CAGguacuug, CACguaagua, GUGgugcggc, GAGgucaguu, AUGguaugcc, AAGgugugug, CUGgugggguc, CAGgugaggc, AAGguuaguc, AAGguagcug, GAGgucagga, GUUguaggua, UGGguacaag, AUGguaggug, GAGguaagcc, AUGgcaagua, AAGguauauu, GCGgugagag, AAGgugcuuc, UAGguacauc, ACUgugguaa, GAGguaggcu, GAGguaugca, AGGguaguuc, CAGguauccu, AGGguaaguc, AGGgucaguu, CAGguuggga, CAGguggaua, GGAguagguu, GAGguaggau, GGGguuugug, UAGguaauug, AAGguaaccc, ACGguaagaa, GAGguagggg, CGAguaggug, UCCguaagug, UCGguacagg, CAAguaagcg, AAGguccgcg, AAUgugagua, CAGgugaaug, GUGguaaggc, AGAgugagug, UCUguauguc, UGGgugaguc, UCGguuagua, GAUguaugca, GAGguuggug, GAGgugggc, UGGgucaguc, GCAgugagua, CAGguugcuu, AGGguagagu, UAGgucaggu, CGCguaugua, GAGguauuaa, CAGguaaacu, AAAguaaguu, GGGgucuggc, GCUgugggu, UUGguaaguc, AAGguagaag, AAUgugaguc, AAGgucagcu, AAGguaagag, AUGgugagga, AAGguacuuc, AAGguaagaa, CCGguacagc, GCGgugcgga, CAGguacaua, CUGgugagga, CUGguaggug, AACguagguu, AUGgugugug, UUGguacuau, CAGgucggug, CAGgcauggg, AUGguaucuu, AAGguaacua, CAGgugggcg, CACgugagga, AAGgugguuc, UGGgcauucu, AUGguaagcc, AGGgucagug, AGAguacgua, AAGguaggca, AAGguauuca, CAGguagauu, GAGguauuua, GAGgucuaca, GUUguagguc, CAGguacucg, GUCguauguu, AAGguacuuu, AGAgugagau, AGUguuggua, AAUgugagug, AAGguagauu, AUGguuugua, GAGgccccag, AUGgucaguu, UCUguaagga, CAGgucgggc, CAGguaagcc, UAGgucagug, AGAguaggaa, CUGguacuuc, CUCguaagca, CAGguaacua, CAGguggcug, UGGguccgua, GAGguugugc, CAGgugcgcg, AAAguauggc, UGAguacgua, CUGguacgga, CAAgugaccu, AAGgugaugu, AAGgucugca, AAAguuugua, AAGgugagca, GAUguaagcc, CAAguaauuu, CAGgugugug, UGGgugaggg, AAGgugaccu, UAGgugugag, CAGgcagguc, UCAguaaguu, UCAgcaguga, AAGguaccac, UAAguaggug, AAGgucagcc, CAGguaacuc, AAAguaagag, AAGguagaua, AAGgcaaggg, CAGgugucgg, CAGguggcua, GAGguugcca, CAGgccgugg, UUGguauaug, GAGguugagu, GAGguagguc, GUGguaagac, UAGguccuuc, GAGgcaaguc, GAGguaacau, CAGguauauc, UCGguugguu, CAGgugaacc, CAGgucuuuu, CAGgcauggc, AAAguacuug, CAGgugauuc, UUGguagguu, UAUgugagca,

CAGgugagcg, AAUguaauaa, AAAguaaggc, UAGguuuguc, UAGgugggag, GAGguaaguu, AAGguagccg, CAGguggugc, UGAgucaguu, CUGguaggcc, CAAguaagga, CGGguaaggc, AAGgcgagga, CAGguaguuc, CAGguaagga, CCUgugagug, AAGguaaaug, CCGguaauua, CAGguaaguu, AAGgugguca, CAGguaccuc, AUCguaagua, CCGguacaua, GCGgugagug, GAGgugguau, CUGgugugga, GAGguaauuc, CAAguacgua, UCUguaagug, AAUguaagug, AGGgucuguu, GAGguacugc, AGGguaaggc, AAGgcaagag, CAGguggguu, UAGguuagga, UGAguaagcu, AGAguaagag, AUGgcaggug, UAGgcaagua, AUGguaggua, GCAgcccgca, ACGguaaacu, AGGgugaguu, GUAguagucu, GUGgcugaaa, CAGguuaguc, CUGgugagca, UCAguaagug, AAAgugauug, UAGgucugga, GAGguguuuc, AAGguaaauu, CAUguacauc, AAGguuugaa, CCAgcaagug, UAGguaauaa, GAGgcaagug, CAAgugauuc, CAGgucgugg, GAAguaugcc, UCGgugcccu, GAGgucaguc, CAGgugagac, UUUgucugua, CAGguagaua, UGGguaucag, UAGgugggcu, AUGgugagau, CAGguaacac, CCGguauccu, UAGguaagcu, UCAguacauc, UAGguuugcc, AUGguaagaa, UUGguaagac, CCGguuaguc, GAGguaagaa, UGGguaaguu, CCGgugagaa, CCUgugaggg, ACGguaggag, ACAguauguc, CAGguauuaa, CAGguggauc, AGAgugcgua, AAGgugaccg, AGAguaggug, ACUguaugua, UAGgucaauu, AGUguguaag, CGGguaccuu, CUAgugaguu, CUAguaagug, CAGguacaac, UAGgugugug, CAUguacggc, AUGgugugag, AGGgugggaag, CAGgugcgag, UAGgugcucc, AAGgugggugg, AAGgucuguu, CAGgugggcc, AAGgucaguc, CAGguuuuua, AACgugaggu, CGGguaagag, UUUgucggua, UAGguuaagu, GUGguaagaa, CAGguauugg, GCUguaaguu, CUAguaagua, UCGguaaaua, CAGguaacuu, CCUgugagua, CAGguuauau, CUGgugaaca, AAGguauaaa, GAGguaagca, AAGgugaagc, CAGgugaguu, UUUgugagua, CUUguacgcc, AGAguaagug, UGGguaggug, UGAgcccugc, UGUguaugua, AAGguagagg, GAGgugggggg, UAGguaauuc, AAGgcauggu, AGAguaagca, AAGguaggaa, CAAguaagua, ACUguaauug, CAGgucugug, UCGguaccga, CUGgugagag, AAGguuugcu, AUGguaccac, UAAguuaguu, CAGguaggac, AGAgugaggc, CGAgucagua, CAGgucugag, GAGgugggugg, ACGguauugg, GCUgcgagua, CUGguaagug, GUGgugagau, GGGguuugau, UCUgugagug, CUUgucagua, GAGguaaaac, UCUguaagau, CCAguaaguu, CAGguaaagu, GCGgugagca, UAAguaagag, CUGgcaggug, GAGguaaggg, UGAguaaguu, GAGgugagac, GCUgucuguu, AAGguaacaa, GAGguaacgg, CUGguauucu, CAAguaacug, AAGgugggggu, UAGguauggc, CAGguauuuu, GUGguaaacu, GAGgucugag, CUGguaaggu, CAAguaaguu, AAGguagacc, GAGgcgagcg, CUGguaaaua, UGUguaagcg, CAGguuaggg, GGGgugagga, ACAguaugug, CCGgugggga, GAGgucagug, AGGguaaggu, ACAguaagua, GGUguaaggu, GAGguaauaa, CAGguauucc, CUGguauaaa, CCGgucugug, CAGguaacug, GCAguaagua, AAGguagggg, CAAguccacc, CAAguuggug, CAGgugcggu, CAGguaaaau, ACGguaagga, UGGguaauaa, UAGguaagug, CCGguagguu, AGAguaugga, CUCgugaguc, AAAgccggug, UUGguaauuu, GAGguaaaag, CCUgugugag, AAAguaagga, UGAgugagug, AAGguacaug, CCGguaaaug, CAGgugaagc, CAGguacccg, GAGguaaggc, UUUguauguu, CAGgugcucc, UCGguagguc, CGGgugaggc, AAGguaauua, ACUgugaguc, AAGgucagca, GUGgugagug, CAUguccacc, AAGgugaccc, CGGguuagua, GCGguaguaa, GCUguaggua, CCUguugagu, UAGgucuggc, GAUgugagcc, CUUgugagua, CUGgugugu, GAGgcaugug, CAGgcaagag, UUGguaagaa, GAGgugugggg, GAGguauuuu,

CAGguaguaa, AGGguaagac, UUUguaggca, AGGgugagau, GAGguuugua, AAGgugagug, GAGgugggag, AAGgugagaa, CUGguaagag, AUAguaaaga, GAUgugaguc, AAGgugcagg, CAGgucuguc, GAGgugauuu, CAGguuggcu, CGGguauggg, AUGguccauc, CCGguuggug, GGAguaaguc, AAUguaagga, CAGguuuguu, UAGgugugua, UAUgucuuug, ACGguacuuc, AAGgcacgcg, CUGguaaacc, CUUgugggua, UGAguaaguc, CUGgugggug, GAGguggaga, GUGgugggcug, GUGguaagug, AACgugagua, GAAgcuguaa, CGGguaucuu, CAGgugucag, AAUguacgca, CCGgugggua, UGGgugaggu, AAGguauguu, CAGguauguu, CAGguuugcu, UUGguaaguu, CAGguaguug, CCUgugaaua, GCUgugugug, CAAguaauuc, AGGguaaugu, GCUgugaguc, ACCguaaguu, CGUguaagua, GGGguaaguc, AAUguaugau, AAUgugauua, UCAguaagaa, CAGguccguc, GAAguauuga, UUGguaagga, CAGgucgguu, UAGguuagug, ACGguaaaac, AAGguagguc, UACgugagua, UUGguaagca, GCGgugaguc, GAAguaaggg, CGCgugaguu, CAGguacccc, UCUguaagac, GAGgugggca, AAUguaagac, CAGgcaaggg, CAAguaacua, AAAguuuguc, CAGguacugu, AAGgucccuc, UCGguaaguc, UGGgugagug, CUUgugagau, AGAgugagcu, UAAgugggga, UAGguaggga, CAGguuagcc, AGGguaauca, AAGguucagc, UGGgugggug, CAGguuguga, AAGguaagug, CAUgugcgua, CCGguauauu, ACCguaugug, CAGguauagu, CAGguauuac, CAGgugcagg, GUGgugagcu, AAGguaacau, CUGgugaugg, AUGguaaaug, CCGgugagca, AAGguaaacc, AAGguacugg, GCGgucagga, CUGgucaggg, AAAguacguu, AGAguagguu, AGGguaagcu, AUUgugagua, CCGgccacca, GAGguaacuu, GAGguaugaa, CAGgucagac, UAGgcgugug, AGGguaaguu, CAGgcaugag, CAGguaacgu, CAGgcgagca, UAGguauggu, AGAguaggau, CUGguuucaa, GAGguaaacu, CAGgcaugca, UUGguaaucu, AGGgcagaau, AUGguaaaac, GCUgcaggug, GAAgcacgug, CAUguaaaca, UGGguaagau, AGGguagcua, AGGgugggu, CCUguaaguu, UGAgugaguu, GGAguaugua, CAGgugaccu, AAAguacgga, GAGguacaga, GAUguaggua, GGGguaauug, UAGgugggu, GUGguacgua, AAGguacagc, GAGgugaaga, GGGguaagca, UGAguagguc, GGGguaaguu, AUUgugaguu, UCAguaagac, AGUgugagcu, AAGgcaaaac, CUGgugaguc, AAGgucucug, GAGgcugugc, AGAgugagac, GAGgugaugu, AGAguauggu, UGGgugggc, GCUgcugagc, CAGguagcug, UAGgucagaa, CCGguaggug, GCAguaugau, CAGguuucag, GAGguuugcc, GGGgugggggg, AAGguacaua, UGGgugugu, AGAguaaggc, GCGguuagug, AAGgugacuu, AUGguaagau, AUGguaguug, CAUguaagac, CUGguaugua, UUCguaagga, GAAguaugac, CGGguaauuc, UGGguaacuu, CAGgugccua, CAUguagggc, ACCgucagga, CGUguucgau, GAGgcaggac, UAGguaauau, UCGguauacu, UAGguugugc, CCGgugaguc, CAGgugccaa, CAGgugaugc, AAGgugagga, GUGgugaggg, UGGgucagua, GAGgucaggg, UAGguacgua, GAGgcaagag, CCUguuggua, GAGguaucca, UAAguaagcu, AAGgucaguu, AAAguuaaag, GAGgugcuau, ACGguaaguu, CUGgugaggg, GAGguuaugu, CUUgugugca, UGAgcugggg, AAGguauagu, UAGguaaaac, GGGgugaggu, GAGgcaagca, GGAguaacgu, AGAguaagua, AAAguaagua, GAGgcaacca, UGUguaaguu, UAGgugaggc, ACAguaagaa, UGAguaagug, CAAgucagua, AGGguaaaug, AAGguaugca, GCUgugcgug, GAGguucgcc, AAGgcuugca, CAGgcaagug, AUAguaaguc, UUGguaggua, GCAgcaggua, AAGguauauc, AGCguaagcc, CUGguucgaa, ACGgugggug, CUGgucauug, CAGgucagga, CAAgugagac, GAGguacugg, GAGguguagu, GAGguguccu, CAGgugcgua, AGUgcccuga, AUGgugaguc,

UGUgugugua, CAGguaugcu, CUGguacagu, UUGguacgua, UCUguacgua, UAAguaauuc, CACguaugug, CAGgcaagua, UCGgugagug, GGUgugaguc, UCUguaagcu, AAGguucaga, AGGguacuuc, GCGgcagguu, GAGgcccgug, CAGguauaaa, AUGgucaagu, AAGgugagua, GUGguuuguu, AGAgugagga, GAGguaugac, UAGgcgugag, AAGguacucc, UGAgugagga, GAGguaugau, GGGgucggua, ACGguaugca, CAGguaccac, UAAguaccug, AGGgugggcu, CUGgucuguu, UAGgucagag, AAGgugugu, CUGgucagug, AAGgugggac, GUGguaguag, CUAguuuagg, CCCgccccau, GCUguacugc, GAGguaauau, UAGguuggug, AAGguccaac, UAGgugagga, GUGguaaguu, AGUgugagag, AAUguacaug, UUGgcaggug, UAGguuauug, CAGguacuga, GCGgugggc, UGUguaagau, GAGgugagua, GCAgccccgg, CAGgugcuaa, AGUguaagag, CAGguacauc, CAGgugggac, AGGguaaaua, UAAguaauua, CAGguaaccg, AAGguuugca, UAGgugguuu, CAGgugaccg, UGUguaagcu, GGAgugaguc, AGGguaggag, AGGgugggug, AAGgucugag, GAUguaauau, GGGguaauua, UAGguaggua, GAGgcaagua, GAGguaagga, UAGguacuac, UCGgugggug, AAGgugugga, CAGgucugcc, UAAgugagcc, GAAguaaguu, GAAguaagcc, UAGgugcgac, GAGguauggc, GCAguaagaa, CAGgugugga, UUGguaacgu, GCUguaaaaa, UUGguuagua, AUAguaaggg, UUGguacuag, CGGgcagccg, CAGgugcugg, UAUgugaguu, CAGgucuggg, UAAguaagaa, AAGguuauua, AGAguaaagc, AGAgugugag, UAGgugcgag, CAAguaaacg, AAGguacgua, CUGgugagua, CCAguaugua, UUGgugagug, UGAguaagua, GAGguuagca, GUGguaagcc, CUGguauggc, AAAguaacac, CAGguacuaa, UCUguaaguu, GAGgugaggg, ACUgugggua, GAUguuugug, CAGgugucaa, CAGgucacca, CCGgugagua, UUGguaaaua, CAGgugggg, ACUgcaggug, UAGguauguu, GGAgcaagug, UCGgugccuc, CAAguaacuu, GAGguaacca, CAGguaauau, GGAguaagaa, GAGguaccuu, AGGguaagga, CCUgugaguc, GAGguaaugg, AUGgugugc, GGGgugagua, AGGgucaggu, UGGguaaggg, AGGguagguu, AUAgugaguu, CCCguaggcu, ACAguaugua, GACgugugua, GCGgugagga, CAGgugaccc, UAAguuuagu, ACAguugagu, CGGgugaggg, CAGguggauu, CGGguagagg, UAGgugcgug, GGGguaagaa, GAGgugggu, CACgugggu, ACGguaauug, AGAgugaguc, UUGgcuccaa, AAGgugaugc, AAGguugguc, AGCguaaguu, AUUguaugua, UCAguuaagu, CAAguacgug, CAGgugcgug, CAGguaggua, AUGgugggu, AUGgugaguu, CAGguaauca, AAGguagggu, CAGgccaagg, GUGgugagag, AAGguuggug, CAGguacucu, UAGgcaugug, UUGguaccuu, CUGgugugcc, ACAguugcca, UUGguaauau, GAGgugcaug, UUGguuugua, UUGguaagug, UGUgugugug, GUGguuugua, GCGguacaca, AGAguaugcu, UUUguaagua, UCUgugcggg, AAGgucagug, GAGguaggaa, GCGguuagca, AGGgugaggg, GAAgugagua, CAGgugacag, AAGgugauua, GAGgccagcc, GAGgucuccu, UAGguauuac, CAUguaagag, CUGguagggc, GAAguaagua, CGGguaagug, CAGguaaucu, GUGguaggua, CAGgugggua, AAGgccagug, AAAgugaauc, ACGguuacgu, AUGguaggaa, CGGgugagac, GAGguuggaa, UGGgugagcc, CCAgugagua, CUAguacgag, CAGguaugac, GCUgugaggu, CUGguaugaa, GGUguacgac, CUUgugagug, GUGgugagca, CUGguaacuu, CAGguacuau, AGGguaaggg, UUGguuaguu, GGUguaagca, UCGgugagga, UGGguaaaca, UCGguacgug, UAGguagcag, CUGguaaggc, GUGguaagga, UAAguaagca, GAGguuccaa, CUGguaugga, GGGgugggua, CAGguuuccc, CAGgucucug, GAGgugagga, CUUgugggu, AUGgugagac, CAGgugaagg, GCGguagggg, GUUguuuccc, AAAgcaucca, GUGguagguu,

AAGgugugaa, CAGguacagu, AAGguaccaa, UUGguaauug, AAGgugcuca, AAGguucaac, CAGguuuaca, GCUguaagug, AGGguauguc, GAGgucgggg, AAGgugccug, AAGguaaaaa, GUGgugaguu, UAGguaagaa, AGGguauccu, GUGguaauau, UCUguaagua, UGGguaugga, AUGguaugga, GACgugagcc, CUGguuuggc, AUGguauauc, AAAguaaacu, AGCgugagug, CUGguauaga, CAGguggggga, AGAguauguu, UAGguacuug, GCAguaggug, AGUguauguc, AAGguuaagc, CUGguggccu, GAAgugaguc, UUGguguaag, CAGguaagaa, CGGgucucgg, GAGgugcaca, CUCguuaguu, AAGgugauca, UAUguaagaa, GAGgugcuug, CAGgugguca, ACGguaaguc, ACAguaaugu, CCUguaaggu, GAGguuaagu, UCGguaugug, UGGguauguu, AAGguauuac, CAGgugaggg, UUGguaaaca, AAGguagugu, GAGguguggc, CAGguacgga, AAGgucauca, CAAguaggca, CAGgugaaac, CAGguacugc, AAUgcaagug, CAUguaauuc, AAGguaugcu, CUGgugaguu, CAGgugguuu, UGUgugagua, AAGgucggug, AUGguaaauu, AGGguauuac, AGUguaugga, AACguaagau, GUGguaaggu, ACUguuagua, CAGguaucag, AAGguuaguu, CUGgugagcu, UUGgugagcu, UGUguacgua, GAGgucagcc, GAGguagaau, AAGguaugag, UAGguauuuc, UGUguaacac, AGUguaaggc, GAGgucugcu, AAGguuagca, CAGguaaaug, AACguaagcu, CAGgucugca, CAGguauugu, GUGguaauuc, GAGguauaug, GCCgugagcc, GAGguaagag, UGAguaugua, CAGguaaggg, GAGguaaauu, CAGgcaacuu, UGUguaaguc, CAGgugcgcu, CGGguaaacc, CCGgucaguc, UAGguggcg, GCGgucaguu, GGGgugggguc, AGCguaauag, ACGgugaguc, CUGguacuug, CAGguuggua, AGAguaugug, CUGgugggua, GAGguggcuu, AUAguauuga, UGAgucgucc, CAGgugcucu, UACguaauau, GCUguccuga, CAGgcugcac, CUGgugcgcu, GCGguaagaa, UAAguuacuu, GAAgugagug, UAGgcaaguc, UAAguaaaua, ACGgugagug, CAGguagguu, GGGguauaac, GUUgugaguu, CAUgugagua, GAGgugcauu, AAGguuugua, UCGguaaugu, CGAguaaggg, GAGgcacgga, AGGgugugga, CAGguauggu, AAGguagaaa, CAGgugccug, UGGguauaug, UGAgugagac, UGGguaauuu, AUGguaaaua, AAGgcaaagg, AGUguuuguu, AUGguauugg, CUGgugaggc, UUGguaaaau, ACAgugaguu, CAGgugcugu, GAGguuaaga, AGAguaagaa, GAGguccgcg, GUGgugagga, CAGgugagcc, CAGgugacau, AUGgcaagcu, UCGguaauau, CAGgcaacaa, GGGguaggga, CUGgucucgc, UAGguaacga, CGGguaaggu, UAGguaaugc, CAGgcaagaa, ACAguaggua, CAAguaugag, GCUguucgaa, AAGguuaugc, GAUgugaguu, CAGguggaga, AGAguuaguu, UGAgugugcg, GAGguacagc, CAGguaagac, CAUgugcuuu, AGGgugugu, ACAguuaagg, ACAgugaggg, GAUguauacc, UUAguaagcu, CAGguaagau, AGAgcugcgu, GAGgcaaguu, GAAguaagug, AAGgugaaaa, AAGguaccua, GAGguaucag, AUGguaugua, AAGguaugaa, UUGgugagcc, AAGguuagga, AGGguaugua, CAGguaccga, AGAguaaacu, AAGgugcaua, AAGguaaugu, CCGgugugug, AGGguaaauu, GGGguuuggc, CAGguacacg, UUGguaacca, GAGgucaggu, UCUguuggua, CAGguuaguu, UUGguauguc, AAGgugcguc, AGGguaagaa, UUUguaagcc, AAGgucaggu, CUGguaaacu, UCGguaauuu, CUGguaggcu, GAGgucugua, GAGguacuuu, CUGguaaagg, CGGgugugug, CAGguguggu, UCGguacguc, CAGgugccag, GGGgugagaa, ACAgcuagua, AAGguauagc, CUGguaggag, GCUguacgua, AAGguaaagg, CAAgcacgag, CUAguaagac, CCCguaagcg, CAAgugugag, AUGguaaggg, AAGgugaggg, CAAguaggua, GGUguugcug, GAGguacugu, UAGguaagau, CAGgugcgaa, GAGguccagg, UUGguauaca, GGAgugagua, GAGgugagau, AAGgugggc, CAGguaaacg,

UCGguaacuu, CAGguaaauu, GAGgugcgca, ACUgugagua, ACGgugugac, GUGguaaguc,
CAGguaggca, CAGgucagca, GUGguaugug, AAAguaucug, CGGguaugua, AAGguaauaa,
GAGgugggga, GCUguaggug, GAAgugaguu, AAAguauuua, UAUguaagua, ACGguaugag,
CUGgugagug, AGAguaaaau, GCUguauggc, AUGguaaacc, GCAguaauaa, UAAguauuua,
AAUgucagug, AUUgcaggag, CCGguaagaa, AAGgcaaguu, GAGguuuguc, AAGguaacug,
AAAguaugag, GAUguuagua, CAGgugggguc, AAGguaccga, CCAguaauua, GUGguaugcg,
AUGgugcgcu, CAGgucuaug, AAGguauuua, CUAguaagau, AGAguaauuu, GAGguaacgu,
AAGguagcca, CUGgucccgg, GAGguccuuc, ACGgucaccc, AAGguaauac, CAGgugcaug,
AUGguaauag, UUUguaacac, UGGguaugau, CAGgcccccc, AGAguaguaa, AGUguaagaa,
GAAguauguu, CAGgugugca, UUGgugaggg, UGGguugguu, CAGguacgua, GAGgugcggc,
UCUguacggg, CGGgugcgug, UACguaagug, CAUguaagga, CAGgugacgg, GAUguaugcu,
UCUgcaauuc, UGAguaaggc, GAGguauauu, AGAgugaguu, AAGguaagcu, UAGgugaagu,
CAGguuagua, UAUguaagug, UUGgugggggg, UGAgcucaaa, UCGguaugua, UAAguaugcc,
AAUguaagua, CAGguuugca, ACGgugagag, CAGguguuuu, GUGgugagcc, AGGguacaua,
UAGguaaccc, GUGgucagua, CUGgugagcc, CAGgugcuua, AUAgucguga, AUAgugagug,
GAGgucaaaa, CGUguagcuu, CAGguguuug, CAGguuggac, CAGguaagcu, AGGgucagaa,
CACguauguc, CACgugagug, GGGguacgga, AAGgcaggac, GAGgugaagc, GAGguuugaa,
CAGguaagug, CAGguaacca, CAGguacucc, AAGgugcuuu, GAGguaaaua, GAGgcaggug,
GAGguucgga, CAGguauuug, CAGguaaaua, CAGgugaugu, CAGgugauac, GAGgugaggc,
AGGgugggggg, UAAguaaguu, UGGgugaaca, UAGguacugc, CAGgcuccug, AGGguaggca,
CAGgugcccg, GAGguacauc, AGGgugugug, AAGguaguaa, UGGguaugag, GGGgugugug,
CUAguaggug, GAGgcaagga, AAGgcaagac, AAAgugcggu, AAGguugguu, GAGguuaaug,
UUGgugaguc, UCGguuagcu, GCAguaagca, AAGgcaagca, ACAguaagcu, GAGguaacag,
AAAguacgua, GAGguaauac, UUGguaggug, CUGguuaguc, GAGgugacgc, ACAguaagga,
AAUguacuua, GGGguacagu, CGUguaugug, UCCguagguu, GAGgugguucg, UCAgugaguc,
AAAguaagca, GAGgucuggu, GAGguaauua, GUAguaagua, AAGgugggga, UCUgugagca,
GAAguucgug, ACGgugaggc, UCAgugagua, UAGguaguug, GGUgucuggg, GGGguaagug,
GAGgugggguu, UGUgugaguu, CAUguaagua, AAGguaggug, AAUguaggag, GAGgcacguc,
CAAguacauu, UUGguacaga, GAGguaguag, AAAgugaggg, UUGgucagug, AGGgugaguc,
CAGgugaaca, GGUgugggcc, CGGgugagcu, GGGgugaguc, ACAgugagag, AGGgugaggu,
GCUguaaguc, AUAguagguu, CAGgcaugug, AAGguaaguu, CAGguccgug, GAGgcaggua,
AUGgugggaag, AUGgugggcg, GAGgugagaa, AGUgugagca, UUGguaagua, CAAguaagca,
GGUgugagcu, CCCgugggua, CAGguagaau, CAGgcugagc, CUGgugggccc, UGAguaagag,
CACguuagcu, AAGgugaguc, AAGguagcuc, UCGgugaguu, GAGgcccuuc, CAGguuaugc,
CCUguaagcu, CAGgucuccu, UAGguaggcu, GGGguagggg, AAGguaguga, GAGguuguug,
CAGguugguu, AAAguaagcc, ACAgugagug, UGGgugugau, CCCguaacua, AAGguguugc,
AAAgcuggug, GAGguauagu, ACGguaagag, AUGguacggu, GAGgccaguu, GAGguaugcg,
UCGgugggag, AAGguggaua, CCAgugugggc, AGGguaagug, UCUguagguc, CAGgcaagga,
CGGguaauuu, AUUgugaguc, CAGguaaacc, AAGgucaauu, AAGgugaaua, GUCguaagaa,
GCGguaaguc, CUGguagagc, GAGgucgguc, CAGguaaaca, AAGgcaagga, CAGgucgucu,

GGGguagggc, CUGguacuaa, GAGguagcug, CUUgucagcu, UAGguaaggc, CUGguauuac,
UAAguacguc, AAGguaagcc, ACGgugaaag, CCAgccaaua, CAGguuuguc, AAGguauaau,
AAGgucuuag, AGGgugagcu, AAGguuaggg, CGGguaaauu, CAGguaacgg, AGAgugugua,
ACAguaaguu, GAUguaauuu, GAGguaggga, UUGgcaagug, AAAgugagga, AAGguagugc,
AGAguaauuc, GGAguaaaua, GUGguaccca, CAGguauugc, GAUgugaggg, CAAguaaauc,
CAGgugucuc, AAGguaacag, UUGguaaaag, CAGguaucau, ACGgugagac, CUGguaugac,
CAGguucacu, GAGgugauca, AGUguaaguc, AACguaagua, AAAgugagug, GAGguacagg,
CAAguaauga, GAUguaagga, UCAguucccc, GCGguaagga, UAGguacuaa, AAGgugaaag,
ACUguaagug, UGGguaugug, AUGguaacag, CAGguagggu, ACAguaagug, AAGgugcucc,
AAGgugugcu, AAGgugguga, ACGgugcgcc, AAGguauugc, GGGguaugug, CAGgugggcu,
GAGguauguu, AACgugaaua, CAGguaaugg, UAGguaugau, CAGgcaggug, GGGguugguc,
AAGguauggg, UAAgugaggc, CAAgugaucg, AAAguacggg, AGAgcuacag, GAGgugggaa,
CAGguacuuu, GAGgugagag, CAGguagguc, UGGguacagc, AAGgugucag, AAGgcaagaa,
GAGguaaaca, AAGguaaagu, AAGguaguca, CUGguauguc, GAGguauggg, AAGguauugu,
CUGguacuga, GAGguaagcu, UGGgugggua, CAGguucgug, AAGguauggu, CAGgugagca,
UGGguaaauu, UGUguaggug, UGUgugagcc, CUGguaauau, AAAguauguu, UGUguaagaa,
CUAgugagaa, AGGguagguc, AAGgugggug, UCGguaagug, AGUguaaaua, GAUguaagug,
AAGguuagug, UAGguaagca, CAAgugagaa, AGUguaagua, CAGgugaauc, UGGgugagac,
AAGguagggc, CUGguuugug, GCGguagggc, GAGguaaucc, AUUguaauaa, CUGgugaaua,
AAGguuuaaa, CCUguacugu, GCGgugagcg, AAGguaaucc, UAUgugagua, CCCgugagug,
CAGgugcaga, CAGgucaguu, CAGguaggcu, AAAguaagug, UAGguugguc, CAGguugccu,
AAGguaugga, GGUguggacg, AAAgugagaa, AGGgugagag, GAUguggcau, UCGguaaggu,
GAGgugcguc, CGGgugaguc, AAGguacggg, GAGguucuug, AAGgugcuug, UAGguaugua,
AUGgucagca, CGGguacuca, AGGgugagga, AUCgugagua, UCAguaagua, UAGguaaaua,
AAGguaauug, GAAgucagug, CAGguacaaa, AAAguuaauc, AGCgugagcg, CCGgcuggug,
AGUguaauuu, UGAgccacuc, GGGgucugua, AUGgcauguc, CGGguaaaga, AGGguagcau,
CGGguaggag, GAGguucgug, UAAguuauuc, UAUguaagau, AAGguaguuu, CAGgugguau,
GUGguaauga, AAGgugauuu, CAGgugaagu, GUAguaauua, AUGguuggug, CCAguaagug,
UAGgugagag, AUGgugaggc, AAAguuagug, AAGgugccuu, UAGguaugag, CAGgugugac,
CUGgugggu, AUGguaagga, UCUguaagaa, UCCgugaguu, AAAgcaggua, UAUgugagug,
CAGguggagg, CAGguuagac, AUAguaagac, AAGguguugu, GAGgucugug, AAGguaagau,
CAUguaaguu, CUGguaauua, CAGguaggcg, AGAguaaguc, UGGgugagga, AAUguaggua,
UAGguuagca, GGGguaggua, GAGguauugc, AUUguacaca, GAAguaggua, GGAguaagcu,
UAGguaugug, GAGgugaaua, GAGgugggau, AAGguaaucu, GGUgugaguu, AACgugaguu,
GAGguaaccg, UAGguaagga, AUUguaagaa, UGGgugagca, AAGguaaggc, CCAguaucgu,
CCGgugggug, GAGguagugu, ACGgugggaa, GAGgugaccu, CACguaugua, AGGgugggga,
AAUguaaguc, AAAguuaagu, CAUgugagug, AGAguauguc, GCGguaugac, CGGgugaguu,
CCGguauuuu, GAGguagaac, UAGguaugaa, CAGgcgcgug, CAAguaaguc, AGUguaagau,
AAGguucuac, CCAguaagua, GAGguagcag, CAGgucuguu, CAGguacaau, CCGguaaaga,
UAAgugcugu, AGGgugagaa, CUCguaaggu, CAGgucagcu, CAGguaaggc, AGGgugcagg,

GAGgugaaac, AGGguaagua, AAUguaugcc, AAGguaagca, ACGguacggu, AAGguaauga, UCUgcucaau, ACGguaaugu, AAGguaguug, ACGguaagug, CAGgugauga, GAGguaacac, GAGguaggua, CAGguaccuu, CAGguaauaa, UUGgugggug, CUGguaauga, UAGguaaguc, AGGgugugac, GAGgcaauaa, GUGguaaagc, CUGgugggcg, GAUguauguu, AGGgugagac, UCGgucagca, AUGgugauua, CGAgugugua, CAGguuggug, AGCgcaagua, UGGguacguu, GAGguauuug, AGUguacaua, AUGguaagua, ACAguagguu, AAGgugagag, UUGgugaagu, AAAguaugua, UGGguaagga, UAGgugccuu, и CCUgugggug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают UCCguaaguu, GUGguaaacg, CGGgugcggu, CAUguacuuc, AGAguaaagg, CGCgugagua, AGAgugggca, AGAguaagcc, AGAguaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa, UGAguaagac, AGAguuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau, CAGgucccuc, AGAguaaugg, GAGgucuaag, AGAguagagu, AUGgucagua, GAGgccuggg, AAGgugugge, AGAgugaucu, AAGguaucca, UUCguaagua, UAAgugggug, GCCgugaacg, GAGguugugg, UAUguaugca, UGUguaacaa, AGGguauuag, UGAguauauc, AGAguuugug, GAGgucgcug, GAGgucaucg, ACGguaaagc, UGAguacuug, CGAgucgccg, CUGguacguc, AGGguauugc, GAAgugaaug, CAGaugaguc, UGGguauugg, UGAguaaaga, GUGguuccug, UGAgcaagua, UAUguaagag, AAGgucuugc, AAAgcaugug, AGAguacagu, GUGguaaucc, CAGguagagg, AAGguacaac, UGGgcagcau, CCGgucauca, CCGguuugua, UGAguaaggg, GAAguaugua, GGGguagcuc, GCUguacaua, CUGgucucuu, GUGguaaaug, AUCguaagug, GAGgcaugua, AAGgucuccc, UGGgugcguu, UGUguagguu, GAAgugagca, GGUguaauuu, CUGgugaaau, AUCguaaguc, AGAguaaucc, GGAguagguc, GAGguaccaa, CUUguaggug, AAGguauaag, AGAguuggua, AUGguuugug, UGGgucagau, AGAguaggac, AGAguagugu, AGAguaggag, CAGgucucua, AAGguggaug, UGGguaucaa, GAUguaugga, AAGguguuuc, GCAguguaaa, UUAguaugua, UCUguaugca, AAUguaaaau, AGAguaaauu, GGGguacuuu, GAAguuugau, AAAguagauu, UGUguagagu, UGGguaagcg, CGGguucagg, AGGguacgac, UCGguaagaa, AGGguuggca, AAAguacagu, UAAguuaagg, AUGguaaugu, GUGguuuuac, AGAguaacaa, AAGguagccc, GCGgugaggc, AUGguucagc, AAGguacuua, AAGguccgug, UAGguaagcg, AUGguaccuu, GCCguggugg, CUGgugcguc, CAGguggaaa, AAAgucugua, GAGguaaccc, AGAguauggg, UAUgccccug, AAGgugccag, ACGgugcggc, AGGguacuga, AGAguaagcg, CUGgcaaggg, CCAgugugug, GAGguagacg, CGGgugcggg, GAUguaagcu, AUUguauuua, UGCgugagug, CUGgucuaua, GAGgugcuag, GAGgugccau, CAGguacguc, GAGguucagc, AACguaagaa, AGAguaguac, AAGguaacgg, UAGgugugac, CCGguaauag, CAGguaccag, UUUguaauug, AAUguacgaa, CAGguaauga, AUCgucaagg, CUGguagaug, GGGgugcagu, AGUgugagaa, GGGguuuuau, CCUgucccu, AUUgugaagu, AAGguaaacg, UACgucgugg, AAGgugccau, GGGgucccag, UAUguauggu, CGGguaauua, CGGguacucc, CAGgugacuu, AGUgugggu, AGAguauggc, AAGgccaaca, AAAgcaagua, UCAguagguc, GUGguggcgg, CAUguauccu, UCGgugagcc, AUAguugggu, AAUguuagcu, AUGgugaaug, CGGguaaugu, UCUguaggug, CCGgugaggc, UGAguccacu, CUAguaagag, CGGgugggc, CGAguaagca, UGUgccaauu, UCGguaagcc, UAUguaggug, UUGgugggcc, GAGgcugggc,

AGAguaacuu, ACGguagguc, CAGgcccaga, CCGgugggguu, AAGgugacgg, GGGguacagc, CAUguaaguc, AUUgugagaa, UGUguaagga, UUUguaagau, AGGgucauuu, UGGguuuguu, CGAguaagcc, GUGgugugua, AUGguauaac, UGGguacgua, AAAguagagu, UCGguaacug, AGAguaauga, AUGgugggguc, AGAguaauau, CAGguacugg, UAAgucaguu, GCGguagaga, AAGgugaugg, ACAguauguu, GAUguacguc, UAGguuucuc, GAGgcauggg, AUAgcuaagu, GUAgucugua, AAGgugaacg, GUGgugggucg, GAGguugauc, UGAgugggguu, ACUguacgug, CUGgugacug, CAAguuaagc, GAGguaccca, AACguaacuu, CAGguuacua, AGAguuaguc, UGGgcacguc, AGUguauggu, AAGguugcaa, CAGguuguua, AAGgcauccc, GAUguaaggc, AGGguacggg, GAGgucaaag, CAAgugagcg, AGAguaaucu, UCGguagcug, AAAguaguag, CAGguucguc, CGUguaugaa, AGUguaaaaa, AAGgucucac, UAGgugggagc, UGAguaggug, AGAguaugcc, GAGguugcau, CAAguaagag, UCUgugugcc, GAGgugaugc, GGGgugauaa, CCCgugagcc, AGAguaacug, GCGguaagua, AGAguacauc, UCGgucuggg, UAAguaucuc, GGCguagguu, AGAguacgcc, GAUgucuucu, AGGgcaaggu, CGAguaugau, AUGguagagu, CAAguacgag, UCGguaugau, CCGgugugguu, AGGgucugug, GGAguaggcu, AAGgucuaug, GCAgugcgug, UGGgugagaa, AGGguaaagu, GAGguaggac, CUAguaagca, UUAguaggcu, CUGgugggau, CUGguuagua, AAGguacgug, CGGgugagau, AAGgugcaug, AAUgugggcu, CAGguugacu, CAGguuacag, GCGguaacau, AUUgucaguc, CAAguauaca, GAUguccgcc, AAGgugcgga, AACguaagag, UGGguuggua, CAAguguaag, GUGguaacgu, CUGgugauca, AGGgugggggc, UCGguaaaga, CAGguacacc, CGGguaaggg, CAAguuugcu, ACAgugcgug, UUGguauggg, GAGgcucauc, CUGguaauag, AUGguggaua, UCAgugaauu, AAUguaauua, GCAgucuaaa, AAGguauucu, GAGgucauca, UGGguccaug, AGAguuugua, AGGguagacu, AAGguaggac, UGUguguuga, UCAguacgug, AUGgucucuc, UGAguuagua, UGAguaaagu, GAGgugaccg, GAGguauauc, CAGgugccau, AGAgugguga, GUUguaagaa, AGAguaaaua, AGGgugaagg, CUGguagauu, GAGguucagg, AGGgucuuca, CUGguaaccu, ACAguacuga, AGAgugggguc, AUGguaugag, AAGguuauau, AGAguauagu, AAAguaugaa, UAGguggcua, ACCguauggg, AAAguauaau, UUUguauggc, GGGgucgcgu, GUGgugguuu, CAGguuugac, GGAguaggcg, GAGguacccu, AUGgugugca, GUGguuggug, AAAguaugcu, UAAguuacau, ACAguaugag, GGAguauguu, UUUgugagaa, AAUgugcguu, CAGguagagu, AUGguguuaa, CAUgugcguc, AUAguuggau, GAGguacgua, GUUgugagaa, CAAguacauc, GAGguaguuu, ACUguacaga, CCGguuguga, UGGgucagug, GUAguaagaa, GACguacuuu, AGAgucaguc, UAGguuaguu, AGGgcagcag, AAGguccuac, AAUguaauug, CAGgugcggg, CUGguaaugg, CAAguagccc, GAAgucaguu, ACAguaauug, UUAguuagua, CCUguauuuu, AUCguaagaa, CCAgugagca, GAAguaaggc, UGAgugggua, UCAgugguag, UCUguacagg, CGAgugagug, UCCguaugug, CAUgccguuu, AAAgugacuu, AGAguaggca, GAAguaagag, CAGgcagguu, UUGguagagc, AAGguggaaa, GAGgcagguc, AUGguacgac, AGGguaggaa, AGGguaggua, UUGguaaggu, AUGguacaga, CAGguagagc, UAGguaaggu, GGGguuagag, AAGguaucaa, GAGguagccc, CAGgugccuc, GCAguaagag, ACGguagagu, UGGguaaugg, CUGgucaguu, GUGguacauu, AAAguagguu, AAGgccaaga, CGGgugggca, ACGguccggg, CGAguaugag, CUGguaugcc, GAGguggaug, CAGgccuuuc, AAAguacauc, AAAguaauca, GAGguaacug, CUGguaaaga, CGUguaagca, UGGgcaagua, GCGguggcga, GAGguggccg, AUUgcaugca,

ACGgugacug, CAGgucagau, AGAguaacuc, UGAguaacag, AAGguacccg, AGGguaggcu, GGGgcaggac, CCUguaagug, AUUguaagug, ACUguacgag, GUAguagugu, AGAguaugag, UCAgugugggg, UGGguauaua, UAGguagcua, GGGguaaaga, AGGguuacuu, CAUguaaaug, GGAguaguaa, CAGgucaauc, CGGguuagug, UAGguacaug, UAGguuaaga, UGGguaccuu, CGGguggaca, CAGgucuuac, AAGguggagc, AUGguaacca, UCGguaaguu, UAUguacaaa, AAUguagauu, GUAgcuagua, AAGguauugg, GAGgucuuug, GAAguucagg, UGGguaucac, AGAguacugg, CAGguuaaug, AGGguacgug, AGGgcacagg, CUGguuaguu, UUGguacgag, ACGgugauca, CCUgugagag, GAGgugaagu, AAGguacauc, UCUguaugug, UUGguggaag, UGGgcagguu, GAAguggagc, ACAguaagac, CGGguaccaa, CAAguacguc, AGAgugaggg, CGGguaagaa, AAUguaggug, AUCgugugcu, UAGgucaugg, CAGguuuuga, AAGgcaugca, GAGgugcugc, AAGguuaaua, CAGguucauc, GCGguaggug, GACgugagua, CAGgucuacu, UUGguaugag, AGCgugggca, AUGguaaggu, AUGguaccuc, UUGguauggu, UAUguaugaa, UGGguauggg, GAUguaaaua, CCGguaaguu, GAGgucugaa, GAGgugcgag, CUGgucagcc, CAGguuuugu, CGGgugggugu, UAAguuagua, UUUgugugug, CAGguuaacc, UUGguacuuu, GCUguaaggc, AGGguggcug, GAUguaaaaa, AAGgucaaaa, CAGguagcgc, CAGguuuggc, GAGgugguuu, CGGguaaaua, CUGguucggu, GGAgugagcc, AAGgugcgcg, GAAguacauc, AGUgucugua, CCCgugagcu, GAGguucaca, CUAgugggua, GAGguaacua, UCGguauguc, UAAguauuug, CAGguaagcg, GAGgugguaa, CGAguaagag, CCGguaagcu, GAGgucuugu, AAGgugggguc, CACguaagug, AGUguaauga, AAAgugugua, GGAgugccaa, CACgugaguu, AAGguuggau, UAUguaaaua, CUGguaggaa, UAUguaaacu, AAUguauuuu, CUGgcaagug, UGUgugguau, UAUguauguu, UUGgugacuc, GGAguaaggu, AAGguagaug, UGGguagggu, AAUguaauuc, GUGguauggc, GGAgugggguu, AGGguaccac, UAGgugacag, ACAguaggca, AUGguuugaa, GCAguaacua, CCGguaggua, AGAguaggcc, AAGguugaca, CUGgugugua, GAAgucuguc, UGGgcucgga, CAGguagccu, AGAguaggua, UAAguauguc, CUGguauauc, GAGgugugguu, AUGgugcaug, AAGguacgcc, UGAguaacua, GAGgugacag, GUUguccugu, UUGgugucuu, AAUgugaagg, UUGgugggaua, UAGgugugguu, CUGgcaaguu, GCAguaagau, GCGgugggaaa, UGCguccagc, AAAgugggagu, CGUgugagcc, AGAguacugu, CAGguauagc, UACguaagga, AAGgucuuua, AAGgugggucu, GGGguaaauu, UCAgugagga, AGAguacguu, GAGgucguca, UAGguuugau, CAUguaaacc, AAGgugggcac, CAGguagaug, AACguaaaag, UAGgucucug, AUAguaggug, UAGgcaagag, UAGgcacggc, AAGgucuuca, CCAguaugcu, CAAgugaguu, CAGgucucaa, CAGguuacau, GGAgugagca, AGAguacgca, CUGgugugg, AAGguacuca, CUAguaaggg, AGAguaaaag, AAGguaacga, CUGgucccg, UAAguauggg, GAGgucgagc, UUGguauaua, AAAgucaagg, AAGgucuagg, CGAguagguc, AGGguucguu, GAGgcaggcc, CUAguauuac, ACGguaugug, UAGgugguuc, AGAguauaac, UUGgugcguc, ACCguuaucu, CCAgugauga, GAAguaugca, GAAguauggc, CCGguaggac, AAUguaagca, AGAguaauug, AGGguugguu, GUGguaggag, AAGgcaguuu, CAAguaagcc, CUGgcaagua, CAGgcaugau, AGGguaauug, GGGguaaccu, AAAguaacua, UAGgucugcc, ACGguaugaa, AGUguauggg, UGGguuggca, UAGguaaacu, AGAgugggua, AGAguauuug, AGUguaggaa, CUUguacgua, GAUgugagau, CAGgcagcca, AAGgucacug, AAGgucugac, UAGguuccuu, CUGgugcuuu, UGAguuggug, UUGgugggau, UGAguagggu, UCGgugaggu, AAAguaaaga,

AAGgcaaguc, CGGguaaagc, AAAguuaguu, UUAguaagca, GAGgucacau, UAAgugguau, UAGgugcuuu, GGAguaggca, UGAguaagga, CAGguggagc, GAUguagaag, AAUgccugcc, AUGguaaggc, UGGguaauau, CUGguaccuc, CACgugagcc, UGAguuugug, CCGguagugu, AAAgugacaa, GAAgugggguu, CAGgugcagc, GAGgugggcc, UAUgugcguc, GGGguacugg, CUGguagguu, UUGgcauguu, AAUguaauac, UAGgccggug, AGAgucagua, UAAguaaauc, CAGguuccuc, UAGguacgau, AGAguuagug, GCAguaagug, AGGgugguag, GGAguaaugu, GAUguaaguc, CCAguuucgu, AAGguucggg, AUGguggagu, AAGguaccgg, GAAgugcgaa, UGGgucaguu, AAGguguaga, UGGguaggcc, CCAgugaguc, AAGgucacuu, AGCgugaggc, UCCgugguaa, AGAguacuua, GGGgucagau, AAGguggacc, AGAgugagcg, AGAgucagau, UAAguauuac, AGAguauuuc, AGAguucagc, AUGgugaagu, UAGgugaucc, GGAguaagau, UAGguaccaa, AGAguugguc, GAAgugagac, AUCguagguu, GAGguacgcu, ACGguaaggg, CAGgcauguc, UUAguaagau, UGAguagguu, AGGguacgaa, ACGguauguu, AGGguacugu, UUGguaugga, UAAguaacug, GCGgucagcc, UUUgugaguc, GUGgucagug, CUGgucugua, GAGguucuua, AUGguacuga, AAUgugcuuu, AGGguggcgu, CCGgcaggaa, CAUgugggguc, UUGguuuguu, CAGguucugu, ACGguaagcg, CUGgucagua, UCAguaggcu, UGAguaggac, CAGguuuuaa, GAGguguccc, AGGgugggguu, GUGgugagac, CACguaggga, GUGguauuuu, GAGauauccu, AAGgugaaca, UAAguagggc, CUGgugcggg, CUGgucaaua, AGAguaaaaa, AAGgugcagu, CGGguaagca, AAAgugagcc, AUGguaauca, GCAguacgug, AUGguacaug, AAGguuaaga, CGGguaaaug, GAGguucgca, GAGgcucugg, AUGgugggac, AACgugguag, AAGgugauag, GGGguuugca, CAUguaaggg, UCAguugagu, AAAgugcggc, AGAgugagcc, AUGgcaagaa, ACAguaaggu, AAGgucucua, GUGguaaaaa, AAAguaggug, UAGgugcacu, GUCgugguau, CAGguauagg, UGAgugagag, ACUgugagcc, AUCguuaguu, UUUguaccaa, UGGgugagau, AGAgugagaa, AGAguagggg, AGGgcaagua, CGGgucagua, UUGguaugcc, CGGguuagau, GGGgugaagu, CCCgugugaa, GCAguuugga, UGCguaagac, AGAgucugua, CACgugagca, AGGguaaaag, CAGgcugggu, GAAgucuuca, AAGgcaaaaa, GUAguaaaua, CUAgugagag, GAAguuucug, CCUguacgua, GAGgugcgcg, AAGguguaaa, CCAguauguu, CCGgucagcu, AUGguuccug, CAAguuaaau, AGAguaggcu, AUGgugggca, GGAguaagac, AGGgucacga, UAGgugauau, GAAguaaguc, CGGguaagau, CAAguagcua, UGAguaaaau, GUCguacgug, AUGguacgua, CAGgucucgg, GAGgcauguc, AGAgugggau, GUGguuagag, UGGgugguga, AAGguuaaac, CUUguuagcu, AAAguaggaa, UAGguuguau, AGGgugcgcc, AAGgugggcu, UAAguaucug, AAGguaacgu, AUGgugggggc, CAAguacacg, GGCguaagug, AUAguaggac, AGAgugaggu, UUUguaaaaa, GAAguuugua, CUAguaaucu, AAGguuuuua, GAGgugcguu, UAGgcgagua, ACCgugagua, CAGgucccga, AUGguacugg, UGAguucagu, AAUguguggu, UCCguugguu, CAGgucagag, CAGgucccua, UAGguagacu, CAAguuaagg, GAGgugugcg, GAAgcugccc, CGAguacgug, CGGguaggua, UUGguauuga, AUUguaugau, UUGguaugaa, GAGgugguca, GCUguaugaa, CAGguguugc, CAGguaaaac, AUAguaaggu, CUGguuagag, AGCgugugag, AAGguuaucu, CACgugagua, AGGgucagua, GAGguauaau, CAGguuauuu, AGGguggacu, AUUguaauuc, UUUgugggguu, AUGguacgug, AAGguguucc, CAGgugacgc, GAGguacuaa, ACAguucagu, GAGgucacgg, CAAguaaggc, AAGguuuggg, AAAgugggcu, GCGguucuug, GAGguggagc, UGAgucagug, CAGgucaagg, AGUguaagcu,

GAGgcagaaa, AAGgucacac, GAAguagguu, GUCguaaguu, AGAguaugca, CCUgugcaaa, ACGgugaaaa, CAGguacgaa, CAUgugagga, AGCgugagua, GGUguguagg, AACgugagcu, GAGgugaacu, AGAguucagu, AACgugugua, CAGguugugg, AAGguacuag, UCAgugaaaa, AAUgucuggu, ACGguaaaau, CUGguguaag, GAGgugcgaa, AGGguuucuc, CAGguagccc, AUUguauugg, AUGguacuua, GAGgcccgac, UCGguaagac, CGGgcuguag, UAUgugugug, UAGguagaaa, GUGgucauua, UAGgugaaag, ACUguaauuc, GCAguacagg, UCGgugaguc, UAUguaggga, AUGguauguc, GUGgugugug, CUGgugaccu, AAUgugaaua, UAGgucucac, GAGguuauug, UGAguaggcu, CGGgcacgua, GCAguaaaua, CCGgugagag, UAAguugguc, CCGgugagcc, AAGguuguca, CUGguauuau, GGGguauggg, AAAgucagua, UUUguaugua, UAAguacugc, CAGguaccaa, GAAguucaga, AUGgugcggu, GUGgugaggu, UGAguaagcc, UAUguaaggg, GUGguggaaa, GAGgugauug, GGAguuugua, AAGgucacga, GUGguagagg, UAAguauauc, AAGgugucca, UAUgugguau, GAGguacaau, AAGgugggggg, GGAguaggug, и UAGgugacuu.

В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CAU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GAA. В некоторых вариантах осуществления

последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GAU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GCA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GUU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GUC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UCU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UCC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UCA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UCG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UUU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UUC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит GGA. В некоторых вариантах

осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит AGAguaaggg.

В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с

пролиферативным заболеванием, нарушением или состоянием (например, раком, доброкачественным новообразованием или воспалительным заболеванием). В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с заболеванием, нарушением или состоянием, отличным от пролиферативного. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с неврологическим заболеванием или нарушением; аутоиммунным заболеванием или нарушением; иммунодефицитным заболеванием или нарушением; лизосомными болезнью или нарушением накопления; сердечно-сосудистым состоянием, заболеванием или нарушением; метаболическим заболеванием или нарушением; респираторным состоянием, заболеванием или нарушением; почечным заболеванием или нарушением со стороны почек или инфекционным заболеванием у субъекта. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с неврологическим заболеванием или нарушением (например, болезнью Хантингтона). В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с иммунодефицитным заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с лизосомными болезнью или нарушением накопления. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с сердечно-сосудистым состоянием, заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с метаболическим заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с респираторным состоянием, заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с почечным заболеванием или нарушением со стороны почек. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с инфекционным заболеванием.

В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с нарушением, представляющим собой задержку умственного развития. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с мутацией в гене SETD5. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с иммунодефицитным нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность и последовательность сайта

сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с мутацией в гене GATA2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), описанное в данном документе, взаимодействует (например, связывается) с компонентом комплекса, обеспечивающего сплайсинг (например, нуклеиновой кислотой (например, РНК) или белком). В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, выбран из 9G8, hnRNP Al, hnRNP A2, ASD-1, ASD-2b, ASF, BRR2, hnRNP B1, hnRNP C1, hnRNP C2, CBP20, CBP80, CELF, hnRNP F, FBP11, Fox-1, Fox-2, hnRNP G, hnRNP H, hnRNP 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, hnRNP I, hnRNP K, регулирующий сплайсинг белок типа KH (KSRP), hnRNP L, LUC7L, hnRNP M, mBBP, muscleblind-подобный белок (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, белок, связывающий полипиримидиновый тракт (PTB), белок PRP (например, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), белки комплекса PRP19, RBM42, hnRNP R, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, комплекс SF3A, комплекс SF3B, SFRS10, белок Sm (такой как B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, белок SR, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, hnRNP U, snRNP Ul, snRNP U11, snRNP U12, U1-70K, U1-A, U1-C, snRNP U2, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, snRNP U4, snRNP U5, snRNP U6, Urp и YB1.

В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, содержит РНК (например, snRNA). В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, связывается с компонентом комплекса, обеспечивающего сплайсинг, содержащим snRNA. snRNA может быть выбрана из, например, snRNA U1, snRNA U2, snRNA U4, snRNA U5, snRNA U6, snRNA U11, snRNA U12, snRNA U4atac и любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает белок, например, белок, ассоциированный с snRNA. В некоторых вариантах осуществления белок предусматривает SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 и P54/SFRS11. В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает вспомогательный фактор snRNA U2 (например, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 или PTB/hnRNP1. В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает гетерогенную рибонуклеопротеиновую частицу (hnRNP), например белок hnRNP. В некоторых вариантах осуществления белок hnRNP предусматривает A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I или C1/C2. Гены человека, кодирующие hnRNP, включают *HNRNPA0*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRPDL*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3* и *FMR1*.

В одном аспекте соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли,

сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и композиции на их основе могут модулировать (например, обеспечивать повышение или понижение) событие сплайсинга последовательности нуклеиновой кислоты-мишени (например, ДНК, РНК или pre-mRNA), например нуклеиновой кислоты, кодирующей ген, описанный в данном документе, или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, описанный в данном документе, или нуклеиновой кислоты, содержащей сайт сплайсинга, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления событие сплайсинга представляет собой событие альтернативного сплайсинга.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер и композиции на его основе обеспечивают повышение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше, например, как определено с помощью известного в данной области техники способа, например qPCR. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер и композиции на его основе обеспечивают понижение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше, например, как определено с помощью известного в данной области техники способа, например qPCR.

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ обеспечения образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, компонент мажорной сплайсосомы или компонент минорной сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер или композицию на его основе, включающий приведение нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) в контакт с указанным соединением формулы (I). В одном варианте осуществления компонент сплайсосомы выбран из небольших ядерных рибонуклеопротеинов (snRNP) U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac или связанного дополнительного фактора. В одном варианте осуществления компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или композиции на его основе.

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ изменения структуры или конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или композицией на его основе. В одном варианте осуществления изменение предусматривает обеспечение образования петли или изгиба в нуклеиновой

кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления изменение предусматривает стабилизирование петли или изгиба в нуклеиновой кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления изменение предусматривает удаление петли или изгиба в нуклеиновой кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) содержит сайт сплайсинга. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) взаимодействует с азотистым основанием, рибозным или фосфатным фрагментом нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA).

В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние связаны с (например, обусловлены) событием сплайсинга, таким как нежелательное, аберрантное событие сплайсинга или событие альтернативного сплайсинга. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривают пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или воспалительное заболевание) или заболевание, отличное от пролиферативного. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, лизосомную болезнь, респираторное состояние, почечное заболевание или инфекционное заболевание у субъекта. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает заболевание, связанное с гаплонедостаточностью, аутосомно-рецессивное заболевание (например, с остаточной функцией) или нарушение, связанное с активацией паралога. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает аутосомно-доминантное нарушение (например, с остаточной функцией). Такие способы включают стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или фармацевтической композиции на его основе. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на его основе.

В определенных вариантах осуществления субъект, поддающийся лечению, представляет собой млекопитающее. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашнее животное, такое как собака, кошка, корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное-компаньон, такое как собака или кошка. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашний скот, такой как корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное, живущее в зоопарке. В другом варианте осуществления

субъектом является лабораторное животное, такое как грызун, собака или отличный от человека примат. В определенных вариантах осуществления субъектом является отличное от человека трансгенное животное, такое как трансгенная мышь или трансгенная свинья.

Пролиферативное заболевание, нарушение или состояние также может быть связано с подавлением апоптоза клетки в биологическом образце или у субъекта. Все типы биологических образцов, описанные в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и композиции на их основе могут вызывать апоптоз и, следовательно, применяться в лечении и/или предупреждении пролиферативных заболеваний, нарушений или состояний.

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или предупреждению с применением соединений формулы (I), представляет собой рак. Применяемый в данном документе термин "рак" относится к злокачественному новообразованию (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Все типы видов рака, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Иллюстративные виды рака включают без ограничения нейрому слухового нерва; аденокарциному; рак надпочечной железы; рак анального канала; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммапатию; рак желчного протока (например, холангиокарциному); рак мочевого пузыря; рак груди (например, аденокарциному груди, папиллярную карциному груди, рак молочной железы, медуллярную карциному груди); рак головного мозга (например, менингиому, виды глиобластомы, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронха; карционоидная опухоль; рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки); хориокарциному; хордому; краниофарингиому; колоректальный рак (например, рак толстой кишки, ректальный рак, колоректальную аденокарциному); рак соединительной ткани; эпителиальную карциному; эпендимому; эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому); рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки); рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта); саркому Юинга; рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому); семейную гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; рак желудка (например, аденокарциному желудка); гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); герминогенный рак; рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)); виды рака гемопоэтической системы (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, B-клеточный ALL, T-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз

(AML) (например, B-клеточный AML, T-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, B-клеточный CML, T-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, B-клеточный CLL, T-клеточный CLL)); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (например, B-клеточная HL, T-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, B-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная B-крупноклеточная лимфома), фолликулярная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), виды лимфомы из B-клеток маргинальной зоны (например, виды лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфома из B-клеток маргинальной зоны лимфатического узла, лимфома из B-клеток магринальной зоны селезенки), первичная медиастинальная B-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмацитарная лимфома (т. е., макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, B-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); и T-клеточная NHL, такая как T-лимфобластная/-ый лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая T-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная T-клеточная лимфома (CTCL) (например, фунгоидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома, T-клеточная лимфома из внеузловых клеток-натуральных киллеров, T-клеточная лимфома энтеропатического типа, T-клеточная лимфома типа подкожного панникулита и анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одного или нескольких лейкозов/лимфом, описаных выше; и множественную миелому (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); гемангиобластому; рак подглоточника; воспалительные миофибробластные опухоли; иммуноцитарный амилоидоз; рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечноклеточную карциному); рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому); рак легкого (например, бронхогенную карциному, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого); лейомиосаркому (LMS); мастоцитоз (например, системный мастоцитоз); рак мышцы; миелодиспластический синдром (MDS); мезотелиому; миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); нейробластому; нейрофиброму (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз); нейроэндокринный рак (например, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NET), карциноидную опухоль); остеосаркому (например, рак кости); рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника); папиллярную аденокарциному; рак

поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), опухоли из островковых клеток); рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки); пинеалому; примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT); новообразование из плазматических клеток; паранеопластические синдромы; внутриэпителиальные новообразования; рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы); ректальный рак; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)); рак тонкого кишечника (например, рак апендикса); саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзная гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), холандросаркому, фибросаркому, миксосаркому); карциному сальной железы; рак тонкой кишки; карциному потовой железы; синовиому; рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка); рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы (PTC), медуллярный рак щитовидной железы); рак уретры; рак влагалища и рак вульвы (например, заболевание Педжета вульвы).

В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание связано с доброкачественным новообразованием. Например, доброкачественное новообразование может включать аденому, фиброму, гемангиому, туберозный склероз и липому. Все типы доброкачественных новообразований, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание связно с ангиогенезом. Все типы ангиогенеза, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения заболевания, отличного от пролиферативного. Иллюстративные заболевания, отличные от пролиферативного, включают неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, лизосомную болезнь, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, респираторное состояние, воспалительное заболевание, почечное заболевание или инфекционное заболевание.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой неврологическое заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения неврологического заболевания, нарушения или состояния. Неврологическое заболевание, нарушение или

состояние могут предусматривать нейродегенеративное заболевание, психическое расстройство или скелетно-мышечное заболевание. Неврологическое заболевание дополнительно может включать болезнь экспансии повторов, например, которая может характеризоваться экспансией последовательности нуклеиновой кислоты в геноме. Например, болезнь экспансии повторов включает миотоническую дистрофию, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь экспансии тринуклеотидных повторов или нарушение, связанное с полиглутаминовым повтором (например, атаксия, синдром ломкой Х-хромосомы). В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает болезнь экспансии повторов, например болезнь Хантингтона. Дополнительные неврологические заболевания, нарушения и состояния включают болезнь Альцгеймера, хорею Хантингтона, прионное заболевание (например, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, куру или скрепи), задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение аутического спектра), болезнь телец Леви, болезнь диффузных телец Леви (DLBD), деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), прогрессирующий бульбарный паралич (PBP), псевдобульбарный паралич, спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA), первичный латеральный склероз, болезнь Пика, первичную прогрессирующую афазию, кортикобазальную деменцию, болезнь Паркинсона, синдром Дауна, множественную системную атрофию, спинальную мышечную атрофию (SMA), прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию (например, болезнь Кеннеди), постполиосиндром (PPS), спиноцеребеллярную атаксию, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PANK), дегенеративное заболевание спинного мозга/дегенеративные заболевания двигательных нейронов, нарушение верхнего двигательного нейрона, нарушение нижнего двигательного нейрона, синдром Галлервордена-Шпатца, инфаркт головного мозга, травму головного мозга, хроническую травматическую энцефалопатию, транзиторную ишемическую атаку, болезнь Литико-Бодига (амиотрофический латеральный склероз-паркинсонизм-деменция), комплекс гуам-паркинсонизм-деменция, гиппокампальный склероз, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Александера, болезнь Альперса, болезнь Краббе, нейроборрелиоз, нейросифилис, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, болезнь Баттена, синдром Коккейна, синдром Кирнса-Сейра, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера и другие трансмиссивные губчастые энцефалопатии, наследственный спастический парапарез, синдром Лея, демиелинизирующие заболевания, нейрональный цероидный липофусциноз, эпилепсию, тремор, депрессию, манию, тревожность и тревожное расстройство, нарушения сна (например, нарколепсию, фатальну семейную бессонницу), острые повреждения головного мозга (например, инсульт, повреждение головы), аутизм, болезнь Мачадо-Джозефа или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает атаксию Фридрейха или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает

болезнь Хантингтона. Все типы неврологических заболеваний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой аутоиммунное нарушение или иммунодефицитное нарушение. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания, нарушения или состояния или иммунодефицитного заболевания, нарушения или состояния. Иллюстративные аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания, нарушения и состояния включают артрит (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагру), болезнь Шагаса, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, болезнь Кавасаки, анкилозирующий спондилит, IgA-нефропатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, инфекционный колит, неуточненный колит, интерстициальный цистит, волчанку (например, системную красную волчанку, дискоидную волчанку, волчанку, индуцированную лекарственным средством, неонатальную волчанку), смешанное заболевание соединительной ткани, ограниченную склеродермию, рассеянный склероз, тяжелую миастению, нарколепсию, нейромиотонию, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, рецидивирующий полихондрит, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, васкулит, витилиго, нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопению и комплекс Mycobacterium avium/дефицит дендритных клеток, моноцитов, B- и NK-лимфоцитов; наследственный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз), нейтропению, апластическую анемию и гранулематоз Вегенера. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное или иммунодефицитное нарушение предусматривает хронический кожно-слизистый кандидоз. Все типы аутоиммунных нарушений и иммунодефицитных нарушений, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой сердечно-сосудистое состояние. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически

приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, нарушения или состояния. Сердечно-сосудистое заболевание, нарушение или состояние может включать состояние, связанное с сердечной или сосудистой системой, как, например, артерии, вены или кровь. Иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания, нарушения или состояния включают ангину, виды аритмии (атриальную, или вентрикулярную, или обе), сердечную недостаточность, артериосклероз, атерому, атеросклероз, гипертрофию сердца, аневризму сердца или сосудов, дисфункцию кардиомиоцитов, обструктивную болезнь сонной артерии, повреждение эндотелия после PTCA (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), гипертензию, включающую эссенциальную гипертензию, легочную гипертензию и вторичную гипертензию (реноваскулярную гипертензию, хронический гломерулонефрит), инфаркт миокарда, ишемию миокарда, периферическую обструктивную артериопатию нижней конечности, органа или ткани; окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани, рестеноз, инсульт, тромбоз, транзиторную ишемическую атаку (TIA), окклюзию сосуда, васкулит и сужение сосудов. Все типы сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой метаболическое нарушение. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения метаболического заболевания, нарушения или состояния. Метаболическое заболевание, нарушение или состояние может включать нарушение или состояние, которые характеризуются аномальным метаболизмом, такие как те нарушения, которые связаны с поглощением пищи и воды, перевариванием, обработкой питательных веществ и удалением отходов. Метаболическое заболевание, нарушение или состояние могут включать кислотно-основный дисбаланс, митохондриальное заболевание, синдром изнурения, нарушение всасывания, нарушение метаболизма железа, нарушение метаболизма кальция, недостаточность репарации ДНК, нарушение метаболизма глюкозы, гиперлактатемию, нарушение микрофлоры кишечника. Иллюстративные метаболические состояния включают ожирение, диабет (I типа или II типа), устойчивость к инсулину, непереносимость глюкозы, непереносимость лактозы, экзему, гипертензию, синдром Хантера, болезнь Краббе, серповидноклеточную анемию, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, болезнь Помпе и метахроматическую лейкодистрофию. Все типы метаболических заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой респираторное состояние. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения респираторного заболевания, нарушения или состояния. Респираторное заболевание, нарушение или состояние могут предусматривать нарушение или состояние, связанное с любой частью респираторной системы, как, например, легкие, альвеолы, трахея, бронхи, носовые проходы или нос. Иллюстративные респираторные заболевания, нарушения или состояния включают астму, виды аллергии, бронхит, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), рак легкого, кислородную токсичность, эмфизему, хронический бронхит и синдром острой дыхательной недостаточности. Все типы респираторных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой почечное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения почечного заболевания, нарушения или состояния. Почечное заболевание, нарушение или состояние могут включать заболевание, нарушение или состояние, связанное с любой частью системы производства, хранения и удаления отходов, включающей почки, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, надпочечную железу и почечную лоханку. Иллюстративные почечные заболевания включают острую почечную недостаточность, амилоидоз, синдром Альпорта, аденовирусный нефрит, острую лобарную нефронию, тубулярный некроз, гломерулонефрит, почечные камни, инфекции мочевыводящих путей, хроническое заболевание почек, поликистозную болезнь почек и фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS). В некоторых вариантах осуществления почечное заболевание, нарушение или состояние предусматривает связанную с ВИЧ нефропатию или гипертензивную нефропатию. Все типы почечных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой инфекционное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения инфекционного заболевания, нарушения или состояния. Инфекционное заболевание может быть вызвано патогеном, таким как вирус или бактерия. Иллюстративные инфекционные заболевания

включают синдром иммунодефицита человека (ВИЧ), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), менингит, африканскую сонную болезнь, актиномикоз, пневмонию, ботулизм, хламидиоз, болезнь Шагаса, колорадскую клещевую лихорадку, холеру, тиф, гиардиоз, пищевое отравление, геморрагическую лихорадку Эбола, дифтерию, лихорадку Денге, гонорею, стрептококковую инфекцию (например, группы А или группы В), гепатит А, гепатит В, гепатит С, простой герпес, анкилостомоз, грипп, инфекцию вирусом Эпштейна-Барр, болезнь Кавасаки, куру, лепру, лейшманиоз, финноз, паротит, норовирус, менингококковую инфекцию, малярию, болезнь Лайма, листериоз, бешенство, риновирус, краснуху, столбняк, опоясывающий лишай, скарлатину, чесотку, лихорадку Зика, желтую лихорадку, туберкулез, токсоплазмоз или туляремию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание предусматривает цитомегаловирус. Все типы инфекционных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, связанное с гаплонедостаточностью. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения заболевания, нарушения или состояния, связанных с гаплонедостаточностью. Заболевание, нарушение или состояние, связанные с гаплонедостаточностью, могут относиться к моногенному заболеванию, при котором аллель гена поражен мутацией с утратой функции, например, поражен мутацией с полной утратой функции. В одном варианте осуществления поражение мутацией с утратой функции присутствует при аутосомно-доминантной схеме наследования или получено вследствие спорадического события. В одном варианте осуществления снижение функции продукта гена из-за измененного аллеля способствует развитию фенотипа болезни несмотря на оставшийся функциональный аллель (т. е. указанное характеризуется гаплонедостаточностью по отношению к гену, представляющему интерес). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) обеспечивает повышение экспрессии генного локуса, характеризующегося гаплонедостаточностью. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) обеспечивает повышение экспрессии одного или обоих аллелей в генном локусе, характеризующемся гаплонедостаточностью. Иллюстративные заболевания, нарушения и состояния, связанные с гаплонедостаточностью, включают синдром Робинова, кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, болезнь Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сириса 2, синдром делеции 1p35 хромосомы, спиноцеребеллярную атаксию 47, глухоту, судорожные припадки, дистонию 9, синдром дефицита GLUT1 1 типа, синдром дефицита GLUT1 2 типа, криогидроцитоз со стоматиновой недостаточностью, базальноклеточную карциному, синдром базальноклеточного невуса, медуллобластому, соматические злокачественные

новообразования головного мозга, макулярную дегенерацию, палочко-колбочковую дистрофию, болезнь Дежерина-Сотта, гипомиелинизирующую полиневропатию, синдром Русси-Леви, глаукому, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дефицит гормонов гипофиза, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром подколенного птеригия, синдром Ван дер Вуда, синдром Лойеса-Дитца, синдром Скрабана-Дирдорфа, эритроцитоз, синдром мегалоцефалия-полимикрогирия-полидактилия-гидроцефалия, умственную отсталость, синдром CINCA, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1 типа, наследственный кератоэндотелит-спастическую прокталгию, синдром Макла-Уэльса, синдром Файнгольда 1 типа, острый миелоидный лейкоз, синдром Гейна-Спроула-Джексона, синдром Таттон-Браун-Рахма, синдром Шаши-Пены, спастическую параплегию, аутосомно-доминантную колобоматозную макрофтальмию с микрокорнеа, голопрозэнцефалию, шизэнцефалию, наследственный рак эндометрия, наследственный неполипозный колоректальный рак, нарушение умственного развития с дисморфными чертами лица и аномальным поведением, синдром гиперстимуляции яичников, шизофрению, синдром Диаса-Логана, преждевременную овариальную недостаточность, ДОФА-зависимую дистонию вследствие недостаточности сепиаптеринредуктазы, синдром Бек-Фарнера, синдром делеции 2p12-p11.2 хромосомы, нейронопатию, спастическую параплегию, наследственный миоклонический колоректальный рак у взрослых, гипотиреоз, синдром Куллера-Джонса, голопрозэнцефалию, миелокатексис, синдром WHIM, синдром Моват-Вилсона, умственную отсталость, нарушение умственного развития, нарушение аутического спектра, эпилепсию, эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, боли, вызванные мигренью, задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение аутического спектра), нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитомению и комплекс Mycobacterium avium/дефицит дендритных клеток, моноцитов, B- и NK-лимфоцитов; наследственный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз) и фебрильные судороги.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, например, с остаточной функцией. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения аутосомно-рецессивного заболевания, нарушения или состояния. Аутосомно-рецессивное заболевание с остаточной функцией может относиться к моногенному заболеванию с либо гомозиготным рецессивным, либо сложным гетерозиготным наследованием. Такие заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью продукта гена (например, уровнем продукта гена больше 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например,

гена), связанной с аутосомно-рецессивным заболеванием с остаточной функцией. Иллюстративные аутосомно-рецессивные заболевания с остаточной функцией включают атаксию Фридрейха, болезнь Штаргардта, синдром Ашера, хороидеремию, синдром ломкой Х-хромосомы, ахроматопсию 3, синдром Гурлера, гемофилию В, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Гоше, Х-сцепленный ретиносхизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (болезнь Санфилиппо В), дефицит DDC, буллезную эпидермолизную дистрофию, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию и одонтохондродисплазию.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутосомно-доминантное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения аутосомно-доминантного заболевания, нарушения или состояния. Аутосомно-доминантное заболевание может относиться к моногенному заболеванию, при котором мутантный ген является доминантным геном. Такие заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью продукта гена (например, уровнем продукта гена больше 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной с аутосомно-доминантным заболеванием. Иллюстративные аутосомно-доминантные заболевания включают болезнь Хантингтона, хондродисплазию, дефицит антитромбина III, болезнь Жильбера, синдром Элерса-Данло, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, кишечный полипоз, наследственный эллиптоцитоз, наследственный сфероцитоз, мраморную болезнь костей, синдром Марфана, дефицит белка С, синдром Тричера Коллинза, болезнь Виллебранда, туберозный склероз, несовершенное костеобразование, поликистозное заболевание почки, нейрофиброматоз и идиопатический гипопаратиреоз.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой нарушение, обусловленное активацией паралога. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения заболевания, нарушения или состояния, обусловленных активацией паралога. Нарушение, обусловленное активацией паралога, может предусматривать гомозиготную мутацию генетического локуса, приводящую к потере функции продукта гена. При таких нарушениях может существовать отдельный генетический локус, кодирующий белок с перекрывающейся функцией (например, эволюционный паралог), который в ином случае экспрессируется недостаточно для компенсации мутированного гена. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) обеспечивает активацию гена, связанного с нарушением, обусловленным активацией паралога (например, гена-паралога).

Клетка, описанная в данном документе, может представлять собой аномальную

клетку. Клетка может находиться *in vitro* или *in vivo*. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку, способную к пролиферации. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку, не способную к пролиферации. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку крови. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой лимфоцит. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку доброкачественного новообразования. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой эндотелиальную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой иммунную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой нервную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой глиальную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку головного мозга. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой фибробласт. В определенном варианте осуществления клетка представляет собой первичную клетку, например клетку, выделенную из субъекта (например, субъекта-человека).

В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают дополнительную стадию введения одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств в комбинации с соединением формулы (I), его фармацевтически приемлемой солью или композициями, содержащими такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Такие дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, противодиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессивные средства и обезболивающее средство. Дополнительное(-ые) фармацевтическое(-ие) средство(-а) могут синергически приумножать модулирование сплайсинга, индуцированное соединениями по настоящему изобретению или композициями по настоящему изобретению, в биологическом образце или у субъекта. Таким образом, комбинация соединений или композиций по настоящему изобретению и дополнительного(-ых) фармацевтического(-их) средства(-в) может быть применима в лечении, например, рака или другого заболевания, нарушения или состояния, устойчивых к лечению с применением дополнительного(-ых) фармацевтического(-их) средства(-в) без соединений или композиций по настоящему изобретению.

Примеры

Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предусмотренных в данном документе, и их не следует трактовать как каким-либо образом ограничивающие их объем.

Соединения, предусмотренные в данном документе, можно получать из легко доступных исходных материалов с применением модификаций в отношении изложенных

ниже конкретных протоколов синтеза, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Следует понимать, что если приведены типичные или предпочтительные условия для способа (т. е. значения температуры, времени реакции, мольные соотношения реагирующих веществ, растворителей, значения давления и т. д.), другие условия для способа также могут применяться, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых реагирующих веществ или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области посредством обычных процедур оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, традиционные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для введения защитной группы и удаления защитной группы широко известны из уровня техники. Например, многочисленные защитные группы, а также их введение и удаление описаны в Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и источниках, цитированных в нем.

Реакционные смеси можно очищать или анализировать в соответствии с любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических методов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (например, ^{1}H или ^{13}C), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимое излучение), масс-спектрометрия (MS) или с помощью хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Протонный ЯМР Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали в растворе $CDCl_3$ в пробирках с внешним диаметром 5 мм (Wildmad) при 24°C и получали на BRUKER AVANCE NEO 400 при 400 МГц для ^{1}H. Химические сдвиги (δ) приведены относительно тетраметилсилана (TMS=0,00 ppm) и выражены в ppm.

LC/MS Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (LC/MS) проводили на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Shim-pack XR-ODS (C18, Ø4,6×50 мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=0,05% TFA в воде или CH_3CN; или на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Poroshell HPH-C18 (C18, Ø4,6×50 мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза A: вода/5 мМ NH_4HCO_3, подвижная фаза B: CH_3CN.)

Аналитическая хиральная HPLC Аналитическую хиральную HPLC проводили на Agilent 1260 с применением колонки: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 или CHIRALPAK OJ-3 с использованием скорости потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=MTBE(DEA):EtOH=50:50). **Очистка посредством препаративной HPLC**: очистку посредством препаративной HPLC проводили с применением одних из следующих условий

HPLC.

Условия 1. Waters-2545, колонка: X-Select CSH (C18 OBD 130 Å, 5 мкм, 30 мм x 150 мм). Подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, градиент: от 5% B до 50% B за 8 мин.

Условия 2. Shimadzu, колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм,19 мм x 150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: метанол, градиент: от 30% B до 50% за 10 мин.

Условия 3. Shimadzu, колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 мм x 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил, градиент 1: от 10% фазы B до 60% за 8 мин.; градиент 2: от 5% фазы B до 40% за 8 мин.

Условия 4. Shimadzu, колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 10 B до 44 B за 8 мин.; градиент 2: от 3 B до 33 B за 6 мин.; градиент 3: от 5 B до 35 B за 8 мин.; градиент 4: от 5 B до 24 B за 8 мин.; градиент 5: от 5 B до 43 B за 6 мин.; градиент 6: удерживание 5 B в течение 2 мин., до 55 B за 6 мин.; градиент 7: от 5% B до 36% B за 8 мин.; градиент 8: от 10% B до 65% B за 8 мин.; градиент 9: от 5% B до 32% B за 8 мин.; градиент 10: от 5% B до 50% B за 8 мин.

Условия 5. Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 10 B до 35 B за 10 мин.

Условия 6. Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% HCl); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: удерживание 3% фазы B в течение 2 мин., затем быстрый подъем до 23% за 6 мин.

Условия 7. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 5% B до 50% B за 8 мин.; градиент 2: от 5% B до 45% B за 8 мин.; градиент 3: от 5% B до 65% B за 8 мин.; градиент 4: от 15% B до 50% B за 8 мин.

Условия 8. Колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% HCl), подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент 1: от 3% B до 3% B за 2 мин.; градиент 2: от 3% B до 23% B за 8 мин.; градиент 3: от 5% B до 40% B за 8 мин.; градиент 4: от 3% B до 35% B за 8 мин.; градиент 5: от 3% B до 43% B за 8 мин.

Условия 9. Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05%TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 5% B до 22% B за 8 мин.

Условия 10. Колонка: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (0,05%TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 10% B до 55% B за 6,9 мин.

Условия 11. Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O), подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока:

20 мл/мин.; градиент 1: от 36% B до 54% B за 8 мин.

Препаративная хиральная HPLC: очистку посредством хиральной HPLC проводили на Gilson-GX 281 с применением колонки: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 или CHIRALPAK OJ-3.

Условия 1. Колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 5% B до 50% B за 8 мин.

Общая схема синтеза

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением протокола синтеза, проиллюстрированного на любой из схем A-D.

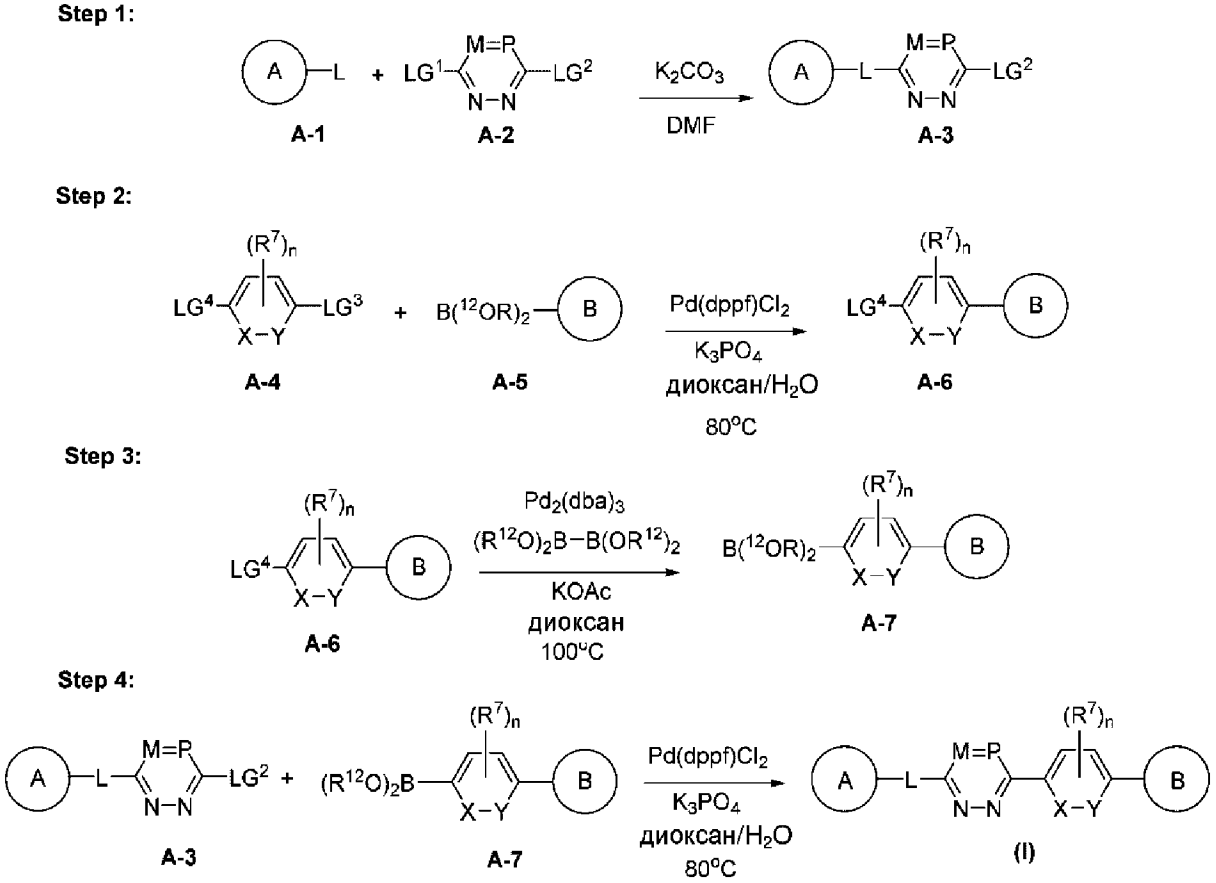


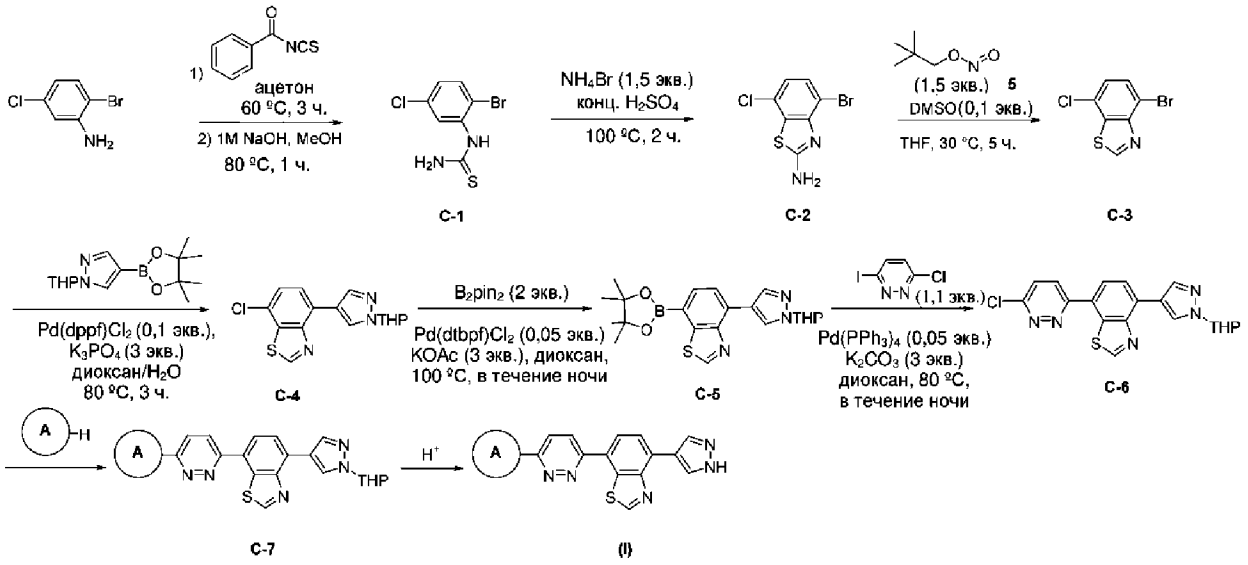
Схема A. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где A, B, L, M, P, X, Y, R^7 и n являются такими, как определено в данном документе; каждый из LG^1, LG^2, LG^3 и LG^4 независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген); и -$B(OR^{12})_2$ представляет собой сложный бороновый эфир (например, Bpin), где каждый R^{12} может представлять собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6гетероалкил, арил или гетероарил; или две группы R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил.

Иллюстративный способ получения соединения формулы (I) представлен на схеме A. На данной схеме A-3 получают на стадии 1 путем инкубирования A-1 с A-2 в присутствии основания, например карбоната калия (K_2CO_3) или гидрида натрия (NaH), в *N*, *N*-диметилформамиде (DMF) или другом подходящем реагенте. В некоторых случаях A-3

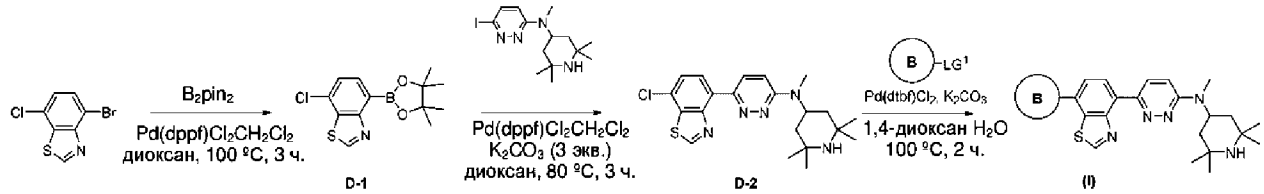
получают путем нагревания реакционной смеси до подходящей температуры, например 100°C. На стадии 2 A-6 получают путем инкубирования A-4 с A-5. Стадию 2 можно осуществлять в присутствии дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен)палладия(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) и фосфата трикалия (K_3PO_4) или подобного реагента, например карбоната калия (K_2CO_3). Также можно применять альтернативные $Pd(dppf)Cl_2$ катализаторы, такие как подходящий палладиевый катализатор (например, катализатор, подходящий для реакции Сузуки), например тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$). Реакцию сочетания A-4 и A-5 можно осуществлять в смеси диоксана и воды или подобном растворителе или смеси и нагревать до 80°C или температуры, достаточной для обеспечения получения A-6, например 100°C.

На стадии 3 A-7 получают путем инкубирования A-6 с реагентом, подходящим для обеспечения замены LG^4 на группу, представляющую собой сложный бороновый эфир, такую как $(R^{12}O)_2B\text{-}B(OR^{12})_2$ (например, бис(пинаколато)дибор (B_2pin_2)). Также можно применять другие традиционные реагенты для встраивания групп, представляющих собой сложный бороновый эфир (например, пинаколборан). Эта реакция может включать применение трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) ($Pd_2(dba)_3$) и ацетата калия (KOAc) или подходящей альтернативы, например фосфата трикалия (K_3PO_4). Стадию 3 также можно осуществлять с применением альтернативного $Pd_2(dba)_3$ катализатора, такого как другой палладиевый катализатор, например [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию можно проводить в диоксане или подобном растворителе при 100°C или температуре, достаточной для обеспечения получения фрагмента A-7, например 80°C, 90°C, 110°C или 120°C. Реакцию можно проводить в микроволновом реакторе.

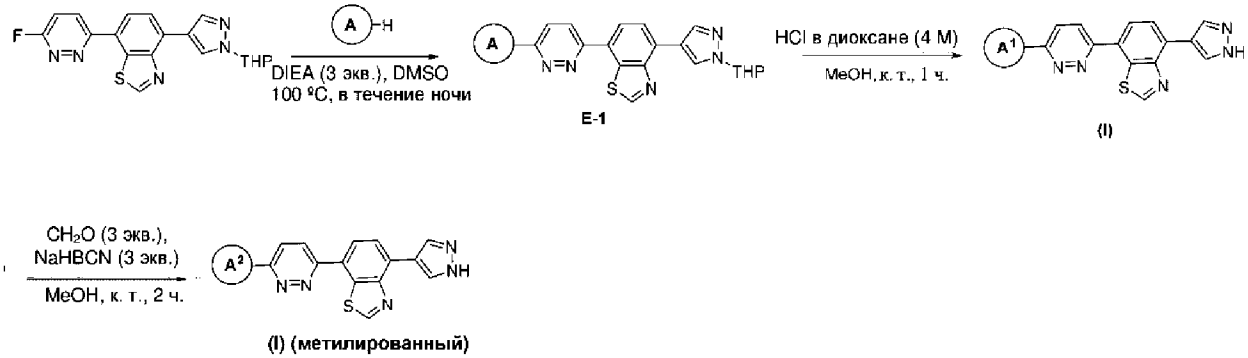
На стадии 4 A-3 и A-7 вводят в реакцию сочетания с обеспечением получения соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно проводить в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и K_3PO_4 или подобного реагента, например карбоната трикалия (K_3PO_4). Как и на стадии 2, можно применять альтернативные $Pd(dppf)Cl_2$ катализаторы, такие как любой подходящий палладиевый катализатор, например тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию на стадии 4 проводят в диоксане или смеси диоксана и воды или других подходящих растворителях и смесь нагревают до 80°C или температуры, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I) или предшественника соединения формулы (I) с одной или несколькими защитными группами, например 100°C. Соединения формулы (I) можно очищать с применением стандартных методик и получать их характеристики с применением любого способа, известного из уровня техники, такого как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или масс-спектрометрия (MS).



Общая схема B. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где A является таким, как определено в данном документе.



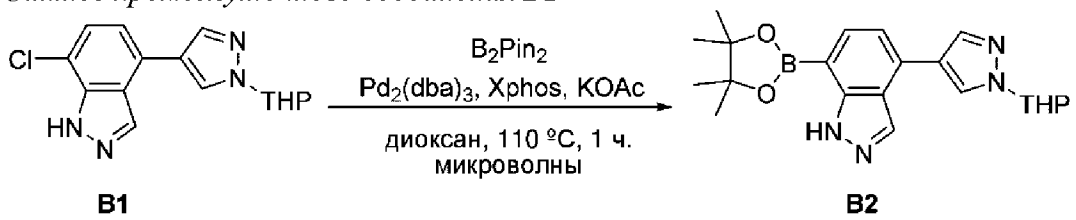
Общая Схема C. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где B является таким, как определено в данном документе; LG^1 представляет собой уходящую группу, представляющую собой бороновую кислоту или сложный бороновый эфир (например,-$B(OR^{12})_2$, например Bpin).



Общая схема D. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где A является таким, как определено в данном документе.

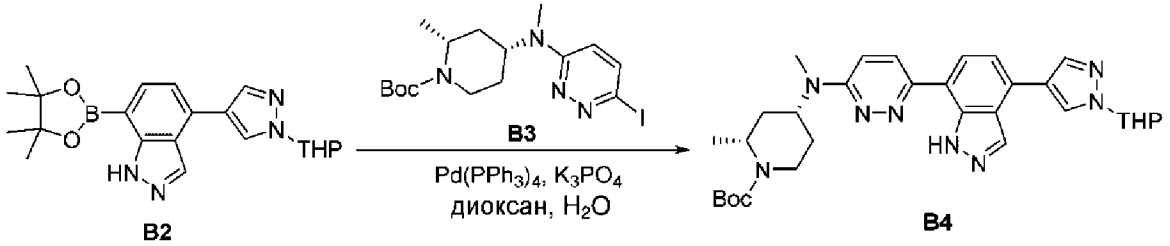
Пример 1. Синтез соединения 101

Синтез промежуточного соединения B2



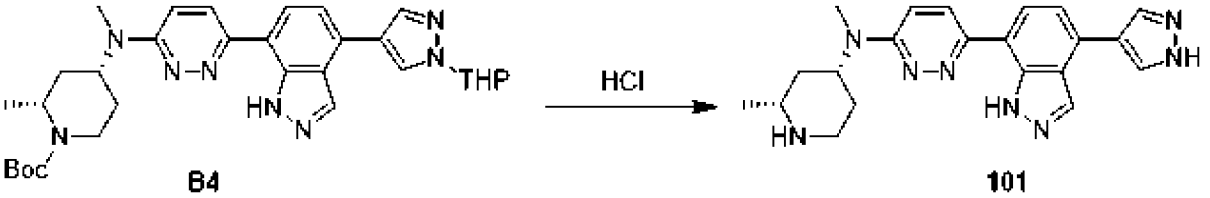
Смесь 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (B1; 500 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.), B_2Pin_2 (838 мг, 3,30 ммоль, 2 экв.), XPhos (78 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (486 мг, 4,95 ммоль, 3 экв.) и $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (85 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (15,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 120°C в пробирке для микроволновой обработки объемом 30 мл с применением микроволнового реактора. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (EA) (50 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), и затем высушивали с помощью Na_2SO_4. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EA (50 мл x 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2; 600 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395$[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B4



Смесь 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2; 500 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.), (*цис*)-*трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B3; 822 мг, 1,90 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (146 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (807 мг, 3,81 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10,0 мл) и H_2O (5,0 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (EA) (50 мл x 3), и объединенный органический слой промывали с помощью NaCl (водн.), и затем высушивали с помощью Na_2SO_4. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир (PE):этилацетат (EA) (1:2). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (B4; 256 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 573$[M+H]^+$.

Синтез соединения 101

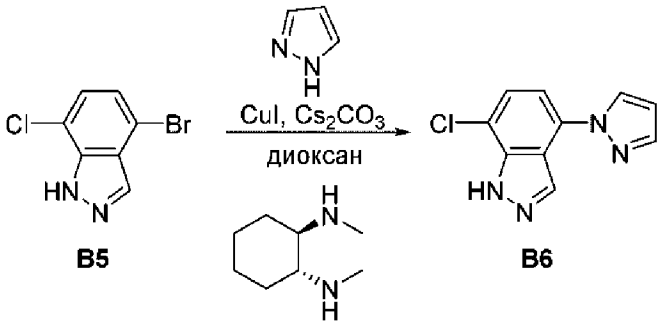


Смесь (*цис*)-*трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (B4; 256 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), 4 M HCl в 1,4-диоксане (5 мл), диоксана (5 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали

в течение 2 ч. при 0°C в атмосфере азота в продутой трехгорлой круглодонной колбе объемом 50 мл. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем перемешивали в NH_3/MeOH в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью NH_3/MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*цис*)-N-метил-N-[(2*R*,4*R*)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 101; 21 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,45 (s, 2H), 8,33 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=9,8 Гц, 3H), 7,94 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,35 (d, *J*=9,7 Гц, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,59 (dt, *J*=13,0, 3,4 Гц, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,25 (dd, *J*=13,5, 8,2 Гц, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,19-2,07 (m, 5H), 2,07 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 1,92 (q, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,44 (d, *J*=6,4 Гц, 6H), 0,12 (s, 2H).

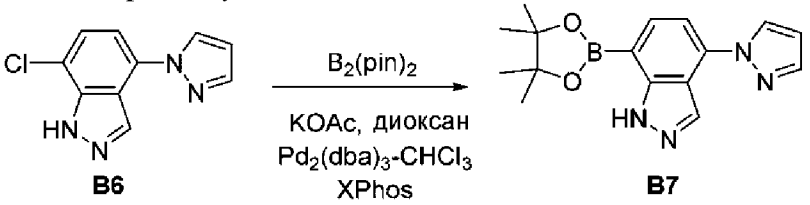
Пример 2. Синтез соединения 103

Синтез промежуточного соединения B6



Укупоренную пробирку объемом 100 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в пробирку добавляли 4-бром-7-хлор-1H-индазол (B5; 2,7 г, 11,66 ммоль, 1 экв.), пиразол (3,18 г, 46,64 ммоль, 4 экв.), Cs_2CO_3 (11,40 г, 34,99 ммоль, 3 экв.), диоксан (60 мл), CuI (0,33 г, 1,75 ммоль, 0,15 экв.), (1*S*,2*S*)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,41 г, 2,92 ммоль, 0,25 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 7 дней при 100°C, после чего твердые вещества удаляли путем фильтрования. Затем фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл). Затем смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5) с получением 7-хлор-4-(пиразол-1-ил)-1H-индазола (B6; 1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 219 [M+H]$^+$.

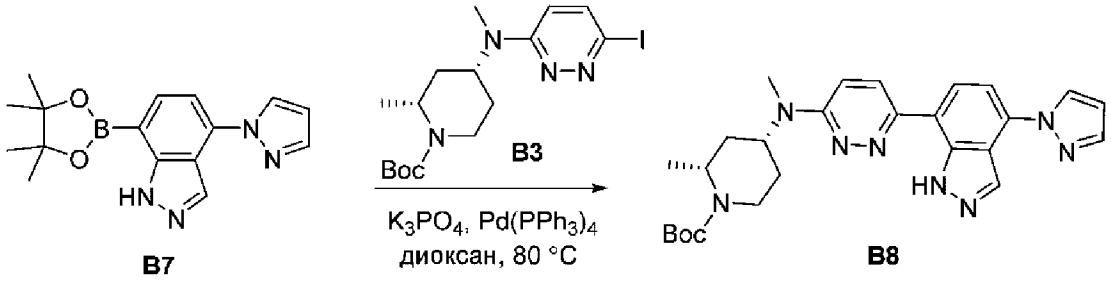
Синтез промежуточного соединения B7



Флакон объемом 20 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и во флакон добавляли 7-хлор-4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол (B6; 1 г, 4,57 ммоль, 1 экв.), KOAc (1,35 мг,

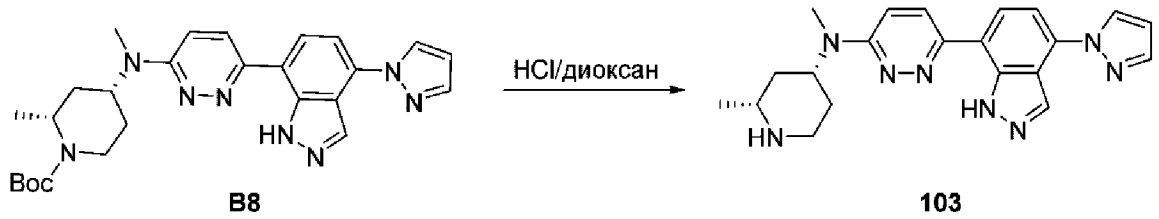
0,01 ммоль, 3 экв.), $B_2(pin)_2$ (2,56 мг, 0,01 ммоль, 2,20 экв.), диоксан (10 мл), $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (0,47 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) и XPhos (0,87 мг, 0,01 ммоль, 0,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 120°C и твердые вещества удаляли путем фильтрования. Затем полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли с получением 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B7; 1 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 311 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B8



Флакон объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и во флакон добавляли 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (B7; 500 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), (*цис*)-*трет*-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B3; 696 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), диоксан (20 мл), K_3PO_4 (1026 мг, 4,84 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (93 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч. при 80°C и затем твердые вещества удаляли путем фильтрования. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (7:10) с получением (*цис*)-*трет*-бутил-2-метил-4-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилата (B8; 300 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 489 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 103

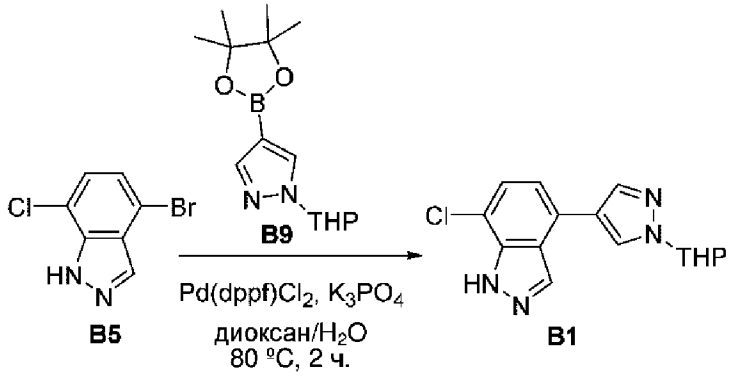


Круглодонную колбу объемом 100 мл продували, и выдерживали в атмосфере аргона, и в колбу добавляли (*цис*)-*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-метил-4-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилат (B8; 300 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) и смесь HCl/диоксан (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл метанола и твердые вещества удаляли путем фильтрования. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 1) с получением N-метил-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 103; 96,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES,

масса/заряд): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,66 (t, *J*=2,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,48 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,66 (qd, *J*=11,6, 11,0, 4,0 Гц, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,35 (q, *J*=11,5 Гц, 1H), 1,05 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

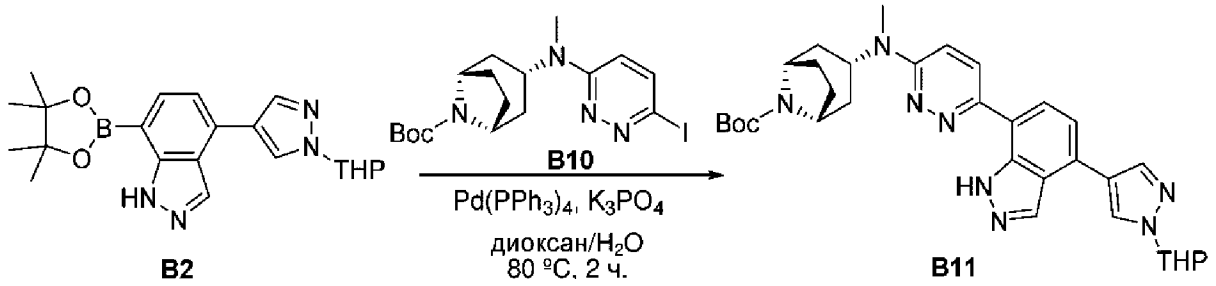
Пример 3. Синтез соединения 104

Синтез промежуточного соединения B1



Смесь K_3PO_4 (5,50 г, 25,920 ммоль, 3 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (B9; 3,12 г, 11,232 ммоль, 1,3 экв.), 4-бром-7-хлор-1H-индазола (B5; 2,0 г, 8,640 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (352 мг, 0,432 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (8,0 мл) и H_2O (2,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C с дезоксигенацией. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (4:1) с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (B1; 1,8 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 302 $[M+H]^+$.

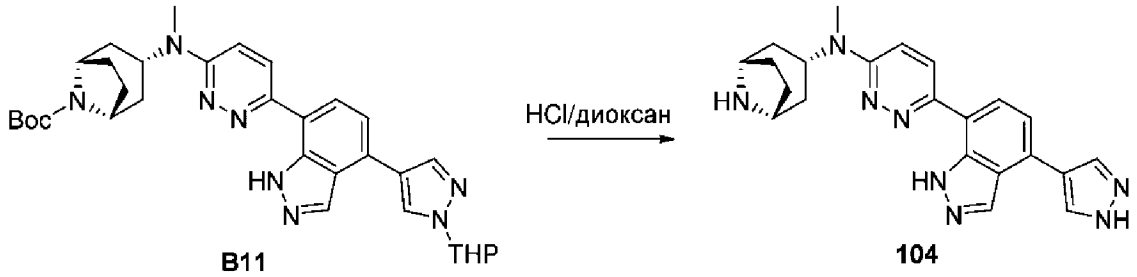
Синтез промежуточного соединения B11



Смесь K_3PO_4 (807,55 мг, 3,80 ммоль, 3 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B10; 845 мг, 1,9 ммоль, 1,5 экв.) и 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2 из примера 1; 500 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) в диоксане (16,0 мл) и H_2O (4,0 мл, 222,03 ммоль) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C с дезоксигенацией. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (50 мл) при 0°C. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали этилацетатом (50 мл x 3). Затем полученную смесь промывали насыщенным водным NaCl (50 мл), и органическую фазу собирали, и высушивали с помощью Na_2SO_4. Полученную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:2) с получением трет-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B6; 480 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 584 $[M+H]^+$.

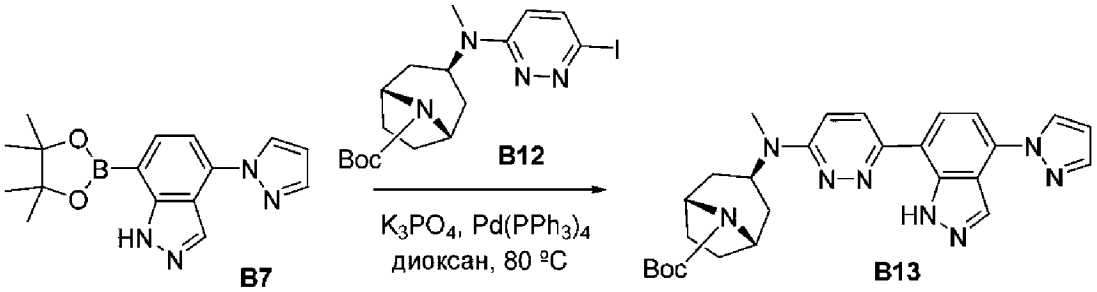
Синтез соединения 104



Смесь *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B11; 480 мг), диоксана (5 мл), HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 0°C в атмосфере азота в продутой трехгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали ацетонитрилом (10 мл x 2). Затем неочищенный осадок добавляли в продутую трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл со смесью NH_3-MeOH и смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования с получением (1*R*,3*S*,5*S*)-N-метил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 104; 129,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 400 [M+H]+. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,34 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,21 (td, *J*=11,8, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 3H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,06 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 1,78 (ddd, *J*=13,9, 5,8, 2,7 Гц, 2H).

Пример 4. Синтез соединения 105

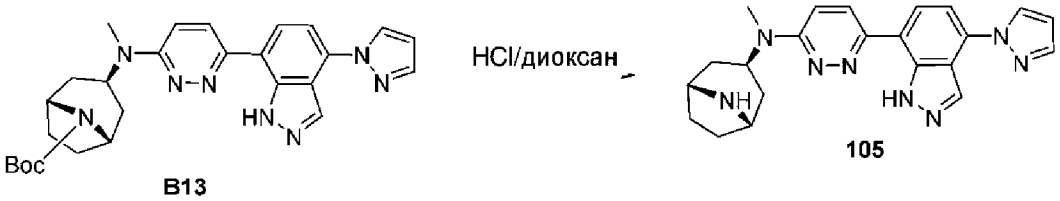
Синтез промежуточного соединения B13



Флакон объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и во флакон добавляли 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (B7; 500 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*R*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-

ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B12; 716 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), K_3PO_4 (1026 мг, 4,84 ммоль, 3 экв.), диоксан (20 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (93 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч. при 80°C, после чего твердые вещества удаляли путем фильтрования. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), и полученную смесь промывали насыщенным NaCl (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (7:10) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*R*,5*S*)-3-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B13; 450 мг) в виде твердого вещества.

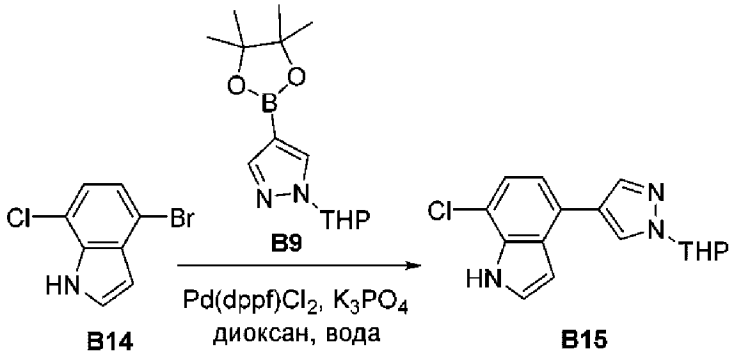
Синтез соединения 103



трет-Бутил-(1*R*,3*R*,5*S*)-3-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B13; 425 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) и смесь HCl/диоксан (100 мл) перемешивали в круглодонной колбе объемом 100 мл в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток растворяли в метаноле (5 мл) и твердые вещества удаляли путем фильтрования. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением (1*R*,3*R*,5*S*)-N-метил-N-[6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 105; 34,90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 401 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,67 (t, *J*=2,2 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,04 (td, *J*=12,6, 3,0 Гц, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,69 (ddd, *J*=13,2, 6,1, 2,7 Гц, 2H).

Пример 5. Синтез соединений 107 и 108

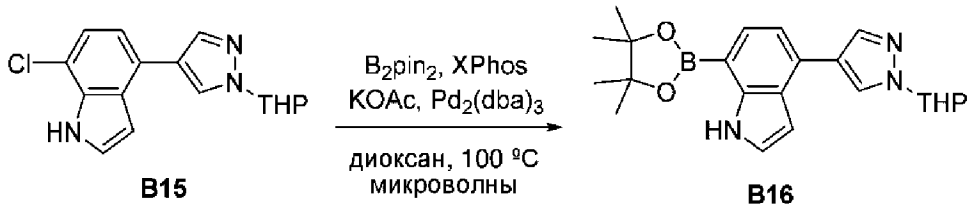
Синтез промежуточного соединения B15



Круглодонную колбу объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота,

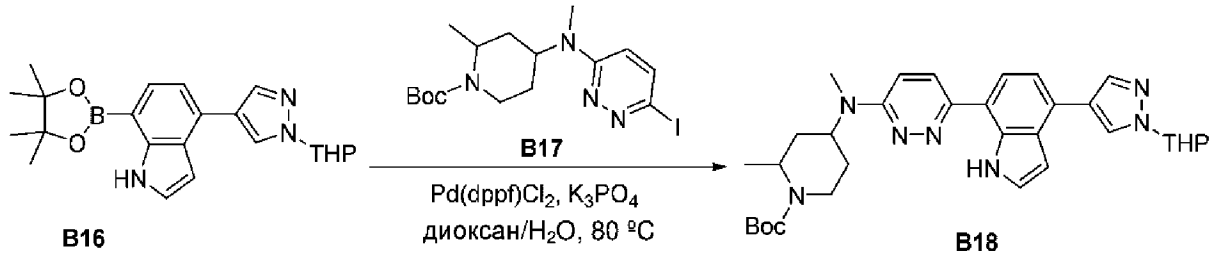
и в колбу добавляли 4-бром-7-хлор-1H-индол (B14; 1,5 г, 6,51 ммоль, 1,0 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (B9; 2,17 г, 7,81 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,24 г, 0,33 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (4,14 г, 19,51 ммоль, 3,0 экв.), диоксан (10,0 мл) и H_2O (3,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси лед/соль (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/гексаны (1:1) с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индола (B15; 1,5 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 302 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B16



Укупоренную пробирку объемом 20 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в пробирку добавляли 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индол (B15; 1,0 г, 3,31 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,51 г, 5,97 ммоль, 1,8 экв.), ацетат калия (0,98 г, 9,94 ммоль, 3,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,24 г, 0,265 ммоль, 0,08 экв.), XPhos (0,47 г, 0,99 ммоль, 0,3 экв.) и диоксан (10,0 мл). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 2 ч. при 110°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические слои концентрировали с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (B16; 1,1 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 394 $[M+H]^+$

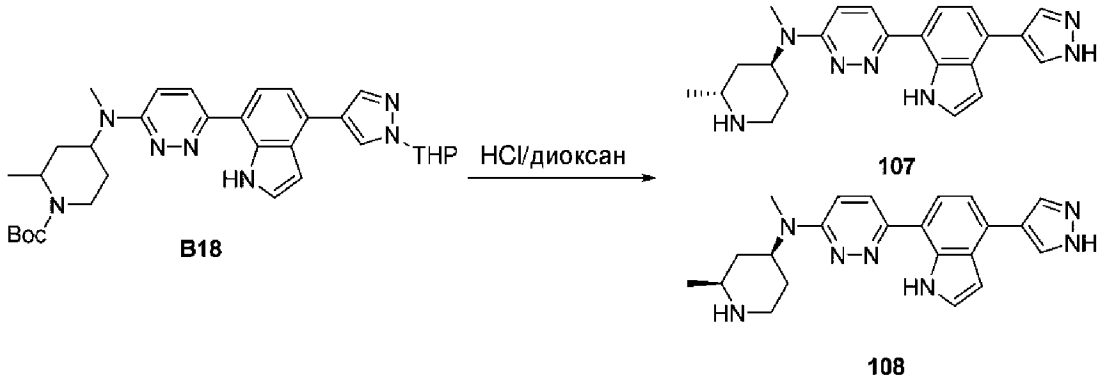
c



Флакон объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и во флакон добавляли 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (B16; 1,1 г, 2,79 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B17; 1,81 г, 4,19 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 г, 0,14 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (1,78 г, 8,39 ммоль, 3,0 экв.), диоксан (10,0 мл) и H_2O (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C и реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (10 мл). Полученный раствор

экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/гексаны (1:1) с получением *трет*-бутил-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (B18; 500 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 572 $[M+H]^+$

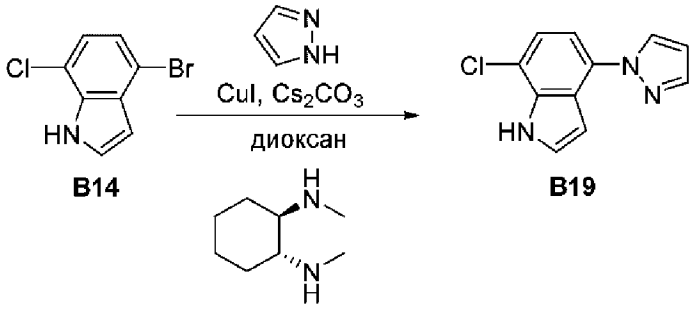
Синтез соединений 107 и 108



Круглодонную колбу объемом 10 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (B18; 500 мг) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C и полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 2) с получением N-метил-N-[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 107; 4,7 мг) в виде твердого вещества **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 3H), 7,69 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,47 (t, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,75-6,89 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,67-2,70 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 3H), 1,27-1,40 (m, 1H), 1,03-1,05 (m, 3H); и N-метил-N-[(2*S*,4*S*)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 108; 4,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 3H), 7,68 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,48 (t, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,26-7,41 (m, 2H), 6,83 (t, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,81-2,83 (m, 1H), 1,93 (td, *J*=12,2, 5,2 Гц, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,23-1,26 (m, 3H).

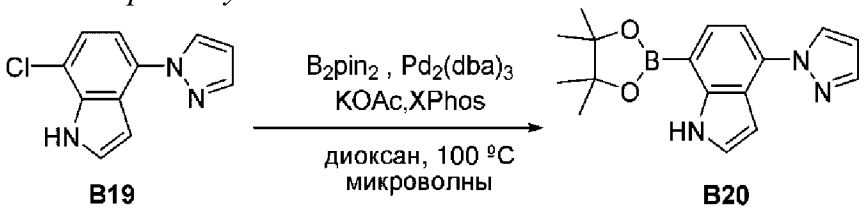
Пример 6. Синтез соединений 110 и 111

Синтез промежуточного соединения B19



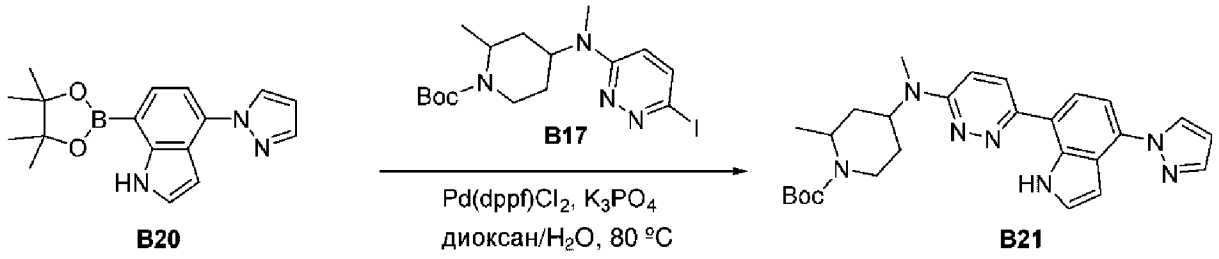
Флакон объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и во флакон добавляли 4-бром-7-хлор-1H-индол (B14; 2,0 г, 8,68 ммоль, 1,0 экв.), пиразол (1,77 г, 26,03 ммоль, 3,0 экв.), (1*R*,2*S*)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,25 г, 1,73 ммоль, 0,2 экв.), CuI (0,66 г, 3,47 ммоль, 0,4 экв.), Cs_2CO_3 (8,48 г, 26,03 ммоль, 3,0 экв.) и диоксан (20,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 7 дней при 100°C и реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением 7-хлор-4-(пиразол-1-ил)-1H-индола (B19; 1,2 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 218 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B20



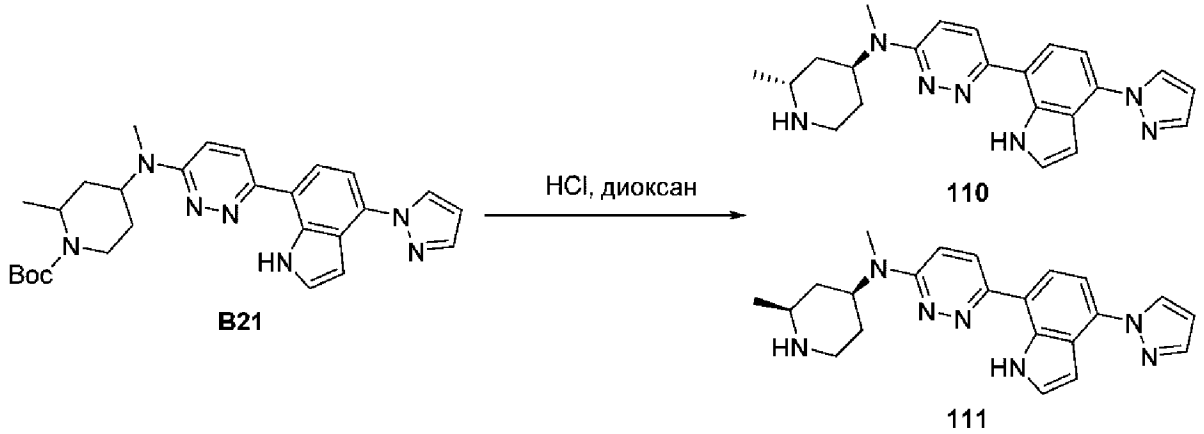
Укупоренную пробирку объемом 20 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в пробирку добавляли 7-хлор-4-(пиразол-1-ил)-1H-индол (B19; 1,2 г, 5,51 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибор (2,52 г, 9,92 ммоль, 1,8 экв.), ацетат калия (1,62 г, 16,54 ммоль, 3,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,4 г, 0,44 ммоль, 0,08 экв.), XPhos (0,79 г, 1,65 ммоль, 0,3 экв.) и 1,4-диоксан (12,0 мл). Затем реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 2 ч. при 110°C и реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (10 мл). Затем полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои концентрировали с получением 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (B20; 1,2 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 310 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B21



Круглодонную колбу объемом 40 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (B20; 500 мг, 1,61 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B17; 908 мг, 2,11 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (59 мг, 0,081 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (1029 мг, 4,85 ммоль, 3,0 экв.), диоксан (4,0 мл) и H_2O (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C и реакционную смесь гасили путем добавления смеси лед/соль (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением *трет*-бутил-2-метил-4-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1Н-индол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилата (B21; 700 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 488 $[M+H]^+$.

Синтез соединений 110 и 111

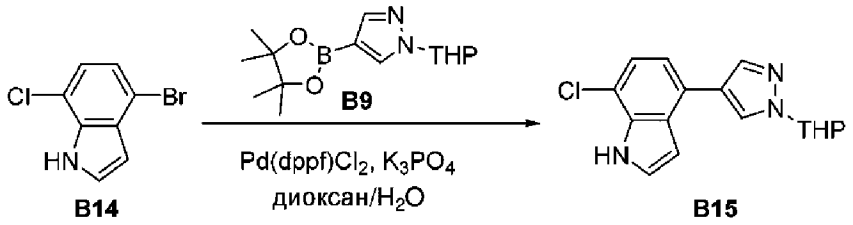


Круглодонную колбу объемом 25 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-2-метил-4-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1Н-индол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилат (B21; 700,0 мг) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 3) с получением N-метил-N-[(2*R*,4*S*)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(пиразол-1-ил)-1Н-индол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 110; 28,1 мг) в виде твердого вещества; **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,52 (t, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,95 (t, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,60 (t, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,00-3,03 (m, 4H), 2,85-2,88 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,9 Гц, 3H); и N-метил-N-[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[4-(пиразол-1-ил)-1Н-индол-7-ил]пиридазин-3-амина (соединение 111; 66,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,52 (t, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,29

(d, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,95 (t, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,60 (t, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 3H), 2,85-2,88 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 3H), 1,30-1,51 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,9 Гц, 3H).

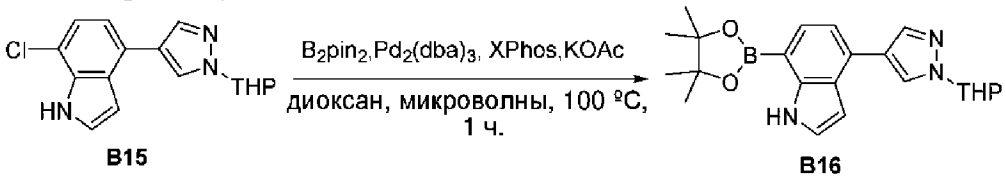
Пример 7. Синтез соединения 112

Синтез промежуточного соединения B15



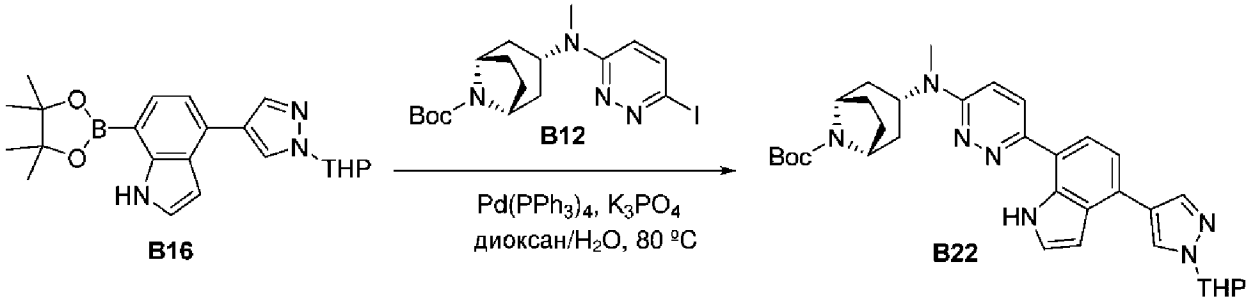
Смесь 4-бром-7-хлор-1H-индол (1 г, 4,34 ммоль, 1 экв.),1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (B14; 1,33 г, 4,77 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (2,76 г, 13,02 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,18 г, 0,22 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (16,0 мл) и H_2O (4,0 мл) перемешивали в сосуде для отбора проб объемом 40 мл в течение 3 ч. при 80°C с дезоксигенацией. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1) с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индола (B15; 1,23 г) в виде масла.

Синтез промежуточного соединения B16



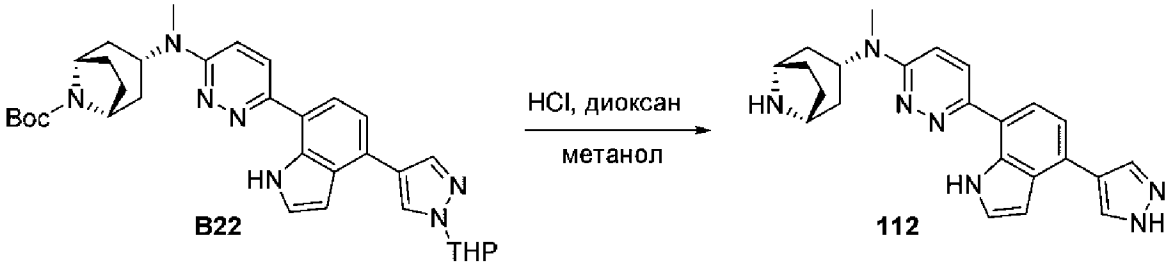
Смесь KOAc (1,07 г, 10,94 ммоль, 3 экв.), B_2Pin_2 (2,04 г, 8,02 ммоль, 2,2 экв.), 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индола (B15; 1,10 г, 3,65 ммоль, 1 экв.), KOAc (1,07 г, 10,94 ммоль, 3 экв.) и $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (0,38 г, 0,37 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (40,0 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C с дезоксигенацией в микроволновом реакторе. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Полученную смесь промывали насыщенным водным NaCl, и высушивали с применением Na_2SO_2, и твердые вещества удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (B16; 1,4 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 394 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B22



Смесь 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (B16; 1,23 г, 3,13 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B12; 2,08 г, 4,69 ммоль, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,99 г, 9,38 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,36 г, 0,31 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 100°C с дезоксигенацией и реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x3), и полученную смесь промывали насыщенным водным NaCl (100 мл), и высушивали с помощью Na_2SO_4. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B22; 800 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 584[M+H]$^+$.

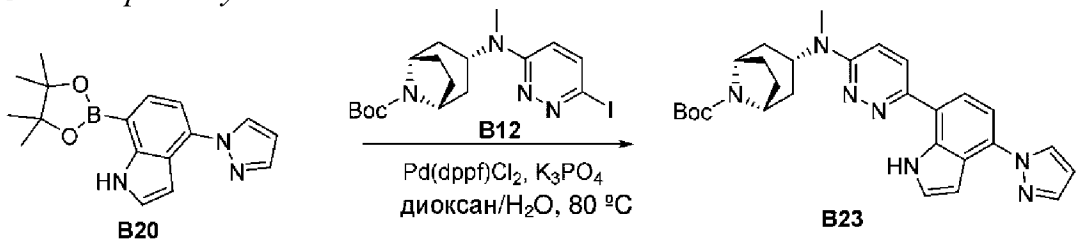
Синтез соединения 112



Смесь *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B22; 800 мг), HCl в 1,4-диоксане (8,0 мл), диоксана (8,0 мл) и MeOH (3,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 0°C в атмосфере азота в продутой трехгорлой круглодонной колбе объемом 50 мл. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением (1*R*,3*S*,5*S*)-N-метил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 112; 8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 400 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=16,9 Гц, 3H), 7,67 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,59 (s, 2H).

Пример 8. Синтез соединения 113

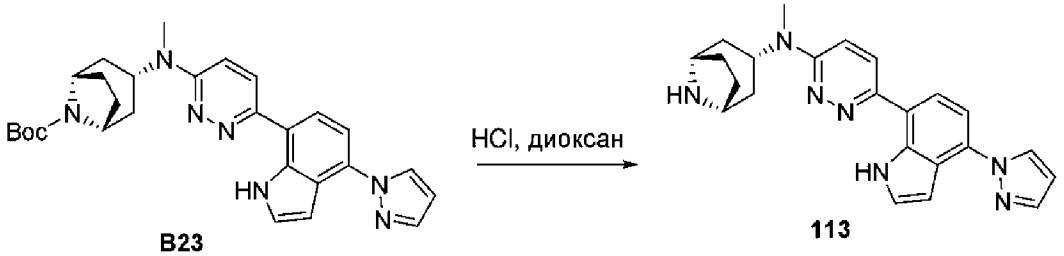
Синтез промежуточного соединения B23



Круглодонную колбу объемом 20 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота,

и в колбу добавляли 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (B20; 500 мг, 1,61 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B12; 1077 мг, 2,43 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (59 мг, 0,081 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (1029 мг, 4,85 ммоль, 3,0 экв.), 1,4-диоксан (4 мл) и H_2O (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B23; 200 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 500 $[M+H]^+$.

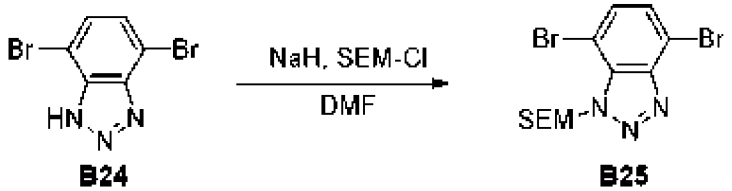
Синтез соединения 113



Круглодонную колбу объемом 10 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(1*R*,3*R*,5*S*)-3-[метил([6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B23; 200 мг) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 1) с получением (1*R*,3*R*,5*S*)-N-метил-N-[6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 113; 19 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 400 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,27 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J*=9,2, 5,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, *J*=1,9, 0,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J*=8,1, 3,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, *J*=3,3, 1,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, *J*=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, *J*=9,7, 6,1 Гц, 1H), 6,84 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,01-3,03 (m, 3H), 1,98-2,02 (m, 6H), 1,74-1,78 (m, 2H).

Пример 9. Синтез соединения 115

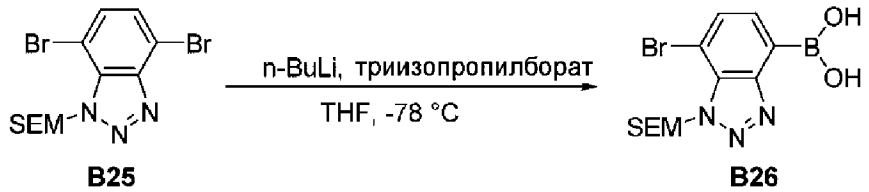
Синтез промежуточного соединения B25



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли 4,7-дибром-1H-1,2,3-бензотриазол (B24; 2 г, 7,222

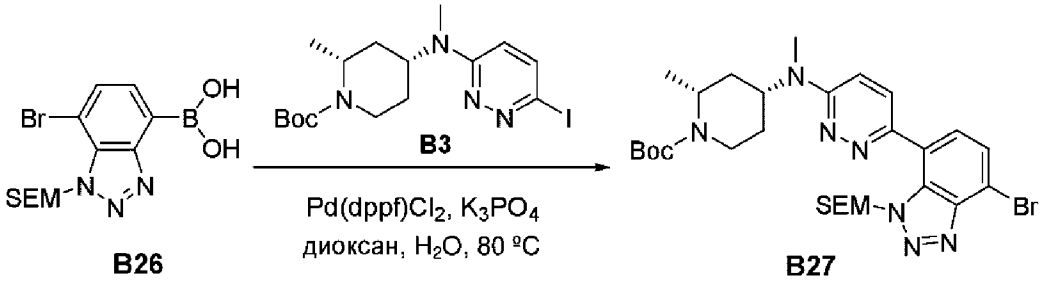
ммоль, 1 экв.) и DMF (30 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C на бане со смесью лед/соль и медленно добавляли гидрид натрия (346,6 мг, 14,445 ммоль, 2 экв.), затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем SEM-Cl (1,32 г, 7,945 ммоль, 1,10 экв.) по каплям добавляли в смесь и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Затем реакционную смесь гасили путем выливания в смесь вода/лед (150 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и объединенные органические слои высушивали с помощью безводного сульфата натрия, и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4) с получением 4,7-дибром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазола (B25; 1,82 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 408 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,58 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H).

Синтез промежуточного соединения B26



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли 4,7-дибром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол (B25; 863,0 мг, 2,119 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (20 мл), и полученный раствор охлаждали до -78°C. Затем n-BuLi в гексанах (142,6 мг, 2,225 ммоль, 1,05 экв.) медленно добавляли в смесь, которую перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Далее добавляли по каплям триизопропилборат (797,2 мг, 4,239 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревали до 25°C, и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои высушивали с помощью безводного сульфата натрия, затем очищали посредством флеш-хроматографии на колонке C18 с элюированием смесью ацетонитрил/H_2O (1:1) с получением 7-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-илбороновой кислоты (B26; 542 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$.

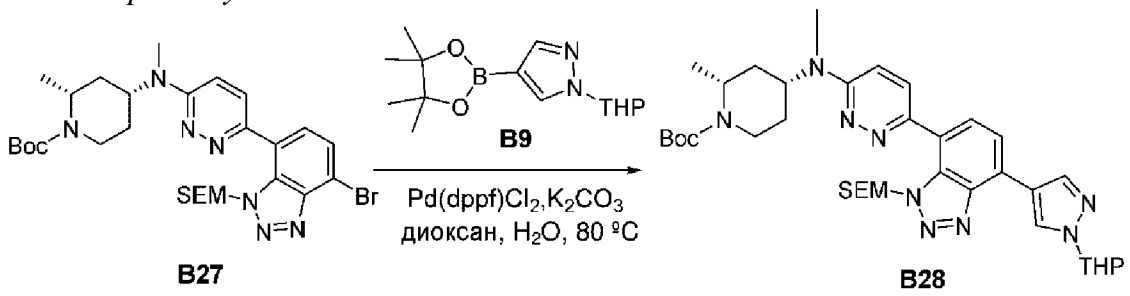
Синтез промежуточного соединения B27



Круглодонную колбу объемом 30 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота,

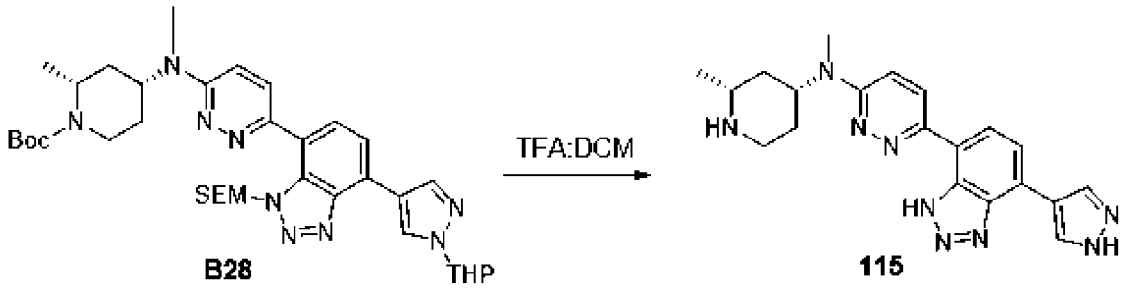
и в колбу добавляли 7-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-илбороновую кислоту (B26; 520,0 мг, 1,397 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B3; 543,7 мг, 1,258 ммоль, 0,90 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (57,1 мг, 0,070 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (889,9 мг, 4,192 ммоль, 3 экв.), диоксан (10 мл) и H_2O (2 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[[6-(7-бром-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B27; 397 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 634 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B28



Круглодонную колбу объемом 25 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[[6-(7-бром-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B27; 181,0 мг, 0,286 ммоль, 1 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (B9; 87,5 мг, 0,315 ммоль, 1,10 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (23,4 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.), K_2CO_3 (118,6 мг, 0,858 ммоль, 3 экв.), диоксан (5 мл) и H_2O (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C, и затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (B28; 193 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 704 $[M+H]^+$.

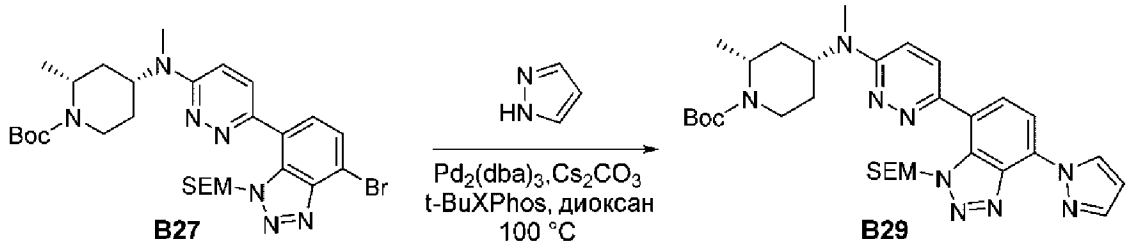
Синтез соединения 115



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (B28; 180,0 мг), дихлорметан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 2) с получением N-метил-N-[(2*R*,4*R*)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[7-(проп-1-ен-2-ил)-3H-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-амина (соединение 115; 32,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 390 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,60-8,44 (m, 3H), 8,03 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (ddt, *J*=27,0, 11,9, 5,3 Гц, 2H), 1,69 (td, *J*=11,5, 4,4 Гц, 3H), 1,42 (q, *J*=11,7 Гц, 1H), 1,09 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

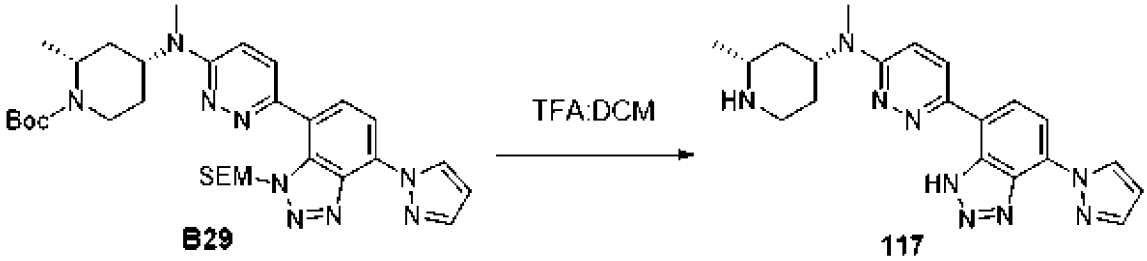
Пример 10. Синтез соединения 117

Синтез промежуточного соединения B29



Круглодонную колбу объемом 25 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[[6-(7-бром-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B27 из примера 10; 196,0 мг, 0,310 ммоль, 1,0 экв.), пиразол (31,6 мг, 0,465 ммоль, 1,5 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (28,4 мг, 0,031 ммоль, 0,1 экв.), t-BuXPhos (26,3 мг, 0,062 ммоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (302,8 мг, 0,929 ммоль, 3,0 экв.) и диоксан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 100°C, и затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил([6-[7-(пиразол-1-ил)-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилата (B29; 160 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 620 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 117

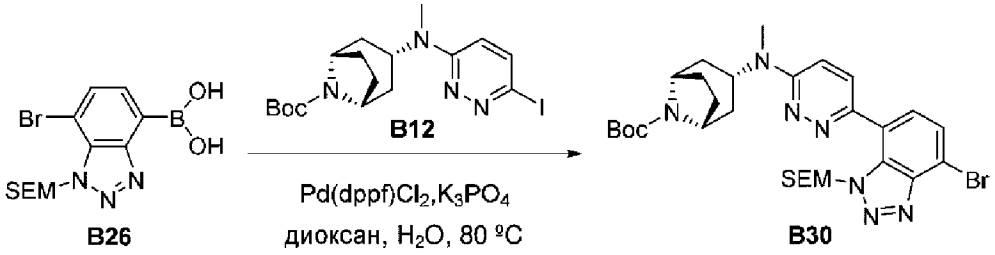


В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-

[метил([6-[7-(пиразол-1-ил)-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил])амино]пиперидин-1-карбоксилат (B29; 150,0 мг), дихлорметан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 2) с получением N-метил-N-[(2*R*,4*R*)-2-метилпиперидин-4-ил]-6-[7-(пиразол-1-ил)-3H-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-амина (соединение 117; 22,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 390 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,58 (s, 1H), δ 8,96 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* =1,2 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,93-4,78 (s, 1H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,97-1,67 (m, 4H), 1,21 (d, *J*=1,2 Гц, 3H).

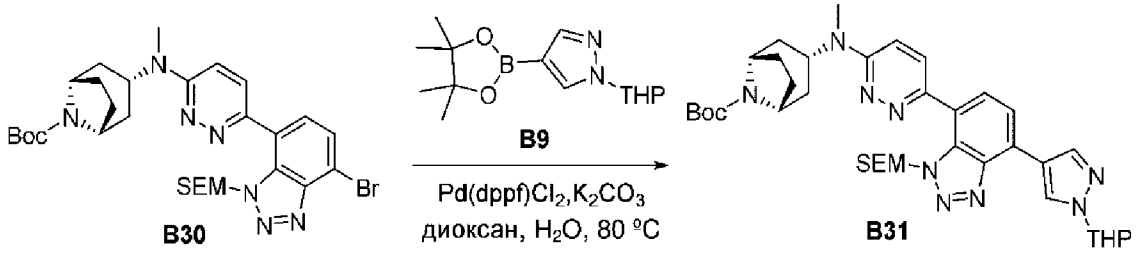
Пример 11. Синтез соединения 118

Синтез промежуточного соединения B30



Круглодонную колбу объемом 30 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли 7-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-илбороновую кислоту (B26 из примера 10; 542,0 мг, 1,457 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B12; 647,2 мг, 1,457 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (59,5 мг, 0,073 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (927,6 мг, 4,370 ммоль, 3 экв.), диоксан (10 мл) и H_2O (2 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[[6-(7-бром-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B30; 415 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 646 $[M+H]^+$.

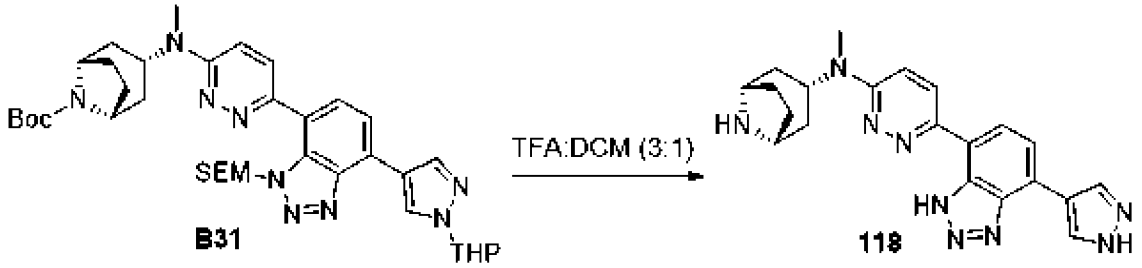
Синтез промежуточного соединения B31



Круглодонную колбу объемом 20 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[[6-(7-бром-3-[[2-

(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B30; 20,0 мг, 0,031 ммоль, 1 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (B9; 8,6 мг, 0,031 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (2,5 мг, 0,003 ммоль, 0,10 экв.), K_2CO_3 (76,0 мг, 0,093 ммоль, 3 экв.), диоксан (5 мл) и H_2O (1 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C. Затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B31; 126 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 716 $[M+H]^+$.

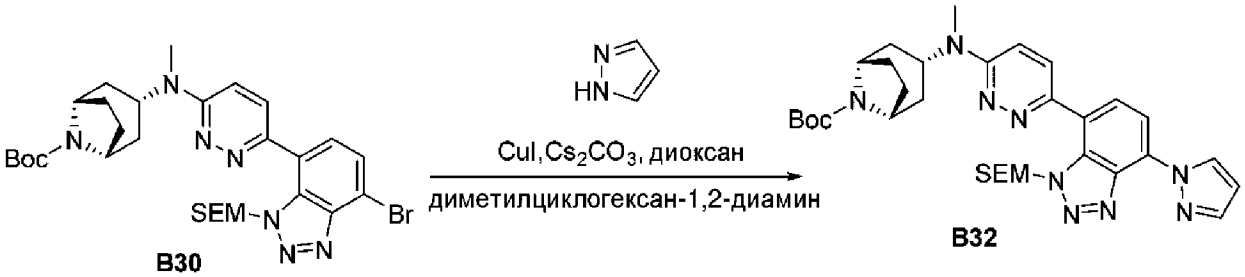
Синтез соединения 118



В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B31; 126,0 мг), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусную кислоту (9 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 2) с получением (1*R*,3*S*,5*S*)-N-метил-N-[6-[7-(1H-пиразол-4-ил)-3H-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 118; 30 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (br, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,54 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,14 (dq, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,95 (td, *J*=12,4, 3,0 Гц, 2H), 1,87 (s, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H).

Пример 12. Синтез соединения 119

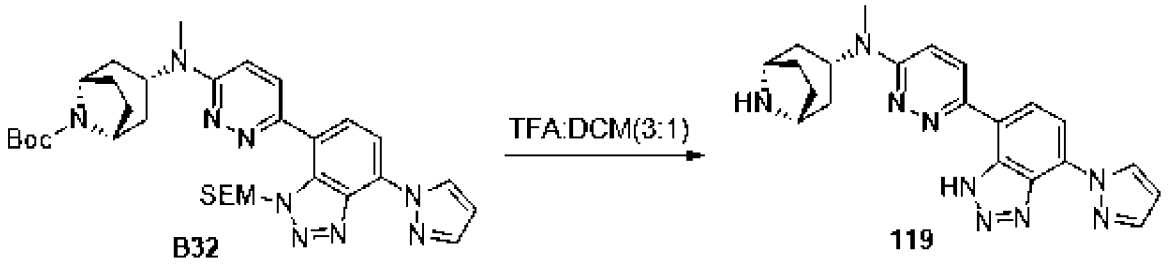
Синтез промежуточного соединения B32



Круглодонную колбу объемом 25 мл продували, и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[[6-(7-бром-3-[[2-

(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B30 из примера 12; 220,0 мг, 0,341 ммоль, 1 экв.), пиразол (34,8 мг, 0,512 ммоль, 1,50 экв.), CuI (6,5 мг, 0,034 ммоль, 0,10 экв.), Cs_2CO_3 (333,5 мг, 1,024 ммоль, 3 экв.), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (4,8 мг, 0,034 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (5 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 100°C. Затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (2:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил([6-[7-(пиразол-1-ил)-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B32; 34 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 632 $[M+H]^+$.

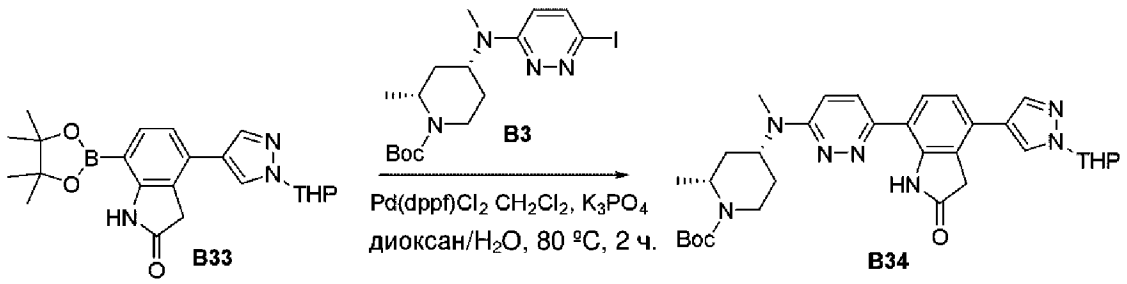
Синтез соединения 119



В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил([6-[7-(пиразол-1-ил)-3-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B32; 20,0 мг), дихлорметан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 2) с получением (1*R*,3*S*,5*S*)-N-метил-N-[6-[7-(пиразол-1-ил)-3H-1,2,3-бензотриазол-4-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 119; 9,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 9,05 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,30 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,62 (t, *J*=2,2 Гц, 1H), 5,22 (dt, *J*=12,0, 6,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,17 -2,04 (m, 6H), 2,02 (s, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H).

Пример 13. Синтез соединения 121

Синтез промежуточного соединения B34



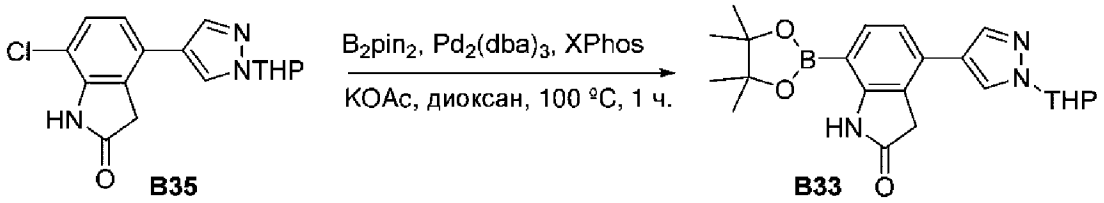
Во флакон объемом 40 мл добавляли 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидроиндол-2-он (B33; 150,0 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B3; 158,44 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (29,93 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (233,38 мг, 1,10 ммоль, 3 экв.), диоксан (15 мл) и воду (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с элюированием смесью дихлорметан/метанол (20:1) с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-2-оксо-1,3-дигидроиндол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (B34; 14,0 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 588 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 121

Во флакон объемом 4 мл добавляли *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-метил-4-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-2-оксо-1,3-дигидроиндол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (B34; 14,0 мг, 0,02 ммоль, 1 экв.), трифторуксусную кислоту (0,4 мл) и дихлорметан (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 1) с получением 7-(6-[метил[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]амино]пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-она (соединение 121; 5,8 мг) в виде твердого вещества. LC-MS (ES, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d4): δ 8,50 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 8,16 (d, *J*=8,6 Гц, 3H), 7,84 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 3,64 (dt, *J*=13,1, 3,4 Гц, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,27 (s, 4H), 2,24-2,11 (m, 3H), 2,01 (q, *J*=12,2 Гц, 1H), 1,45 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).

Пример 14. Синтез соединения 123

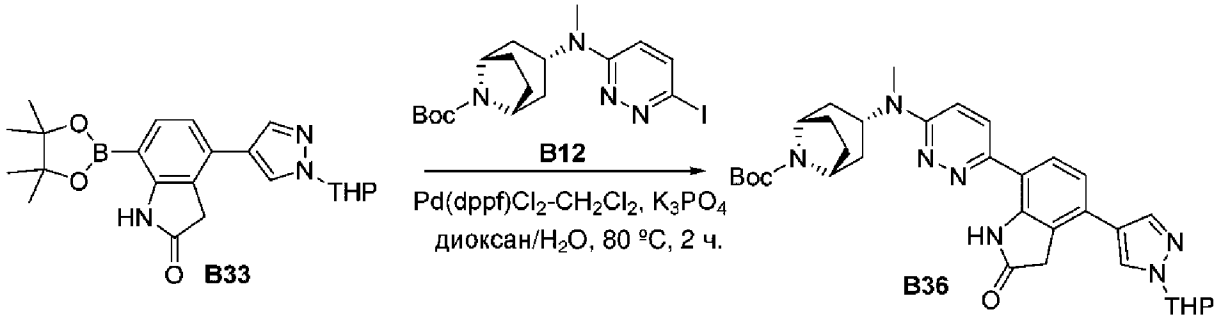
Синтез промежуточного соединения B33



Во флакон объемом 40 мл добавляли 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-

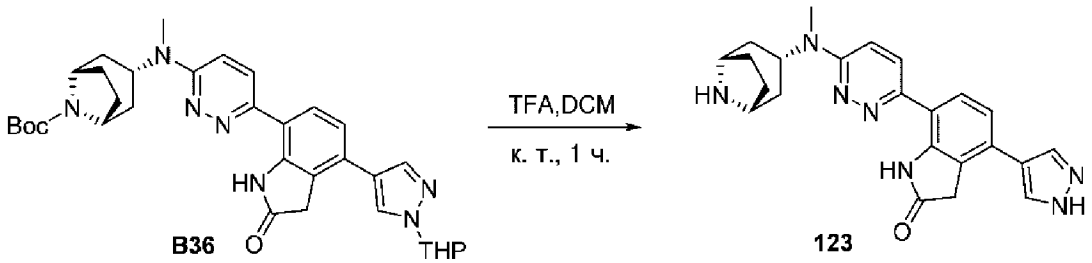
дигидроиндол-2-он (B35; 150,0 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (239,74 мг, 0,94 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (43,23 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.), XPhos (45,01 мг, 0,10 ммоль, 0,20 экв.), KOAc (138,98 мг, 1,42 ммоль, 3 экв.) и диоксан (15 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт (B33) непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 410 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B36



Во флакон объемом 40 мл добавляли 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидроиндол-2-он (B33; 150,0 мг, 0,366 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B12; 162,84 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (29,93 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (233,38 мг, 1,10 ммоль, 3 экв.), диоксан (15 мл) и воду (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с элюированием смесью дихлорметан/метанол (20:1) с получением *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-2-оксо-1,3-дигидроиндол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B36; 20,0 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 600 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 123

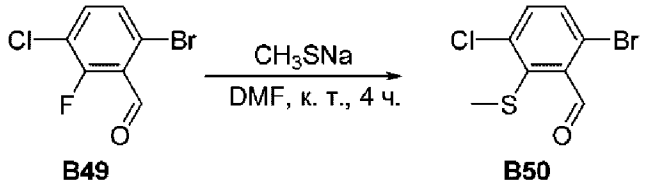


Во флакон объемом 4 мл добавляли *трет*-бутил-(1*R*,3*S*,5*S*)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-2-оксо-1,3-дигидроиндол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B36; 20,0 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.), трифторуксусную кислоту (0,4 мл) и дихлорметан (2,0 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, и затем концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 1) с получением 7-[6-[(1*R*,3*S*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил]-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-она (соединение 123; 1,70 мг) в виде твердого вещества. LC-MS (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 7,83 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,77 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,43-2,22 (m, 6H), 2,10 (d, *J*=13,4 Гц, 2H).

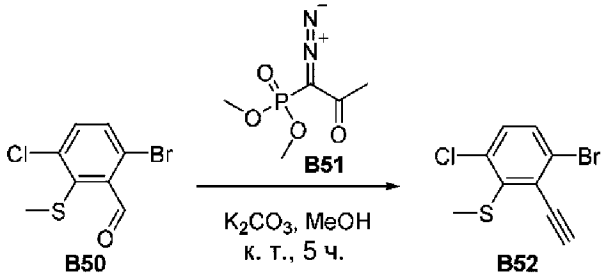
Пример 23. Синтез соединения 131

Синтез промежуточного соединения B50



(Метилсульфанил)натрий (1,48 г, 21,1 ммоль, 1 экв.) медленно добавляли в раствор 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (B49; 50 г, 21,1 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (120 г силикагеля) с элюированием с помощью 18% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-3-хлор-2-(метилсульфанил)бензальдегида (B50; 3 г) в виде твердого вещества. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10,26 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).

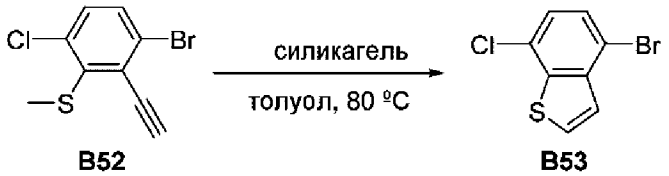
Синтез промежуточного соединения B52



6-Бром-3-хлор-2-(метилсульфанил)бензальдегид (B50; 3 г, 11,3 ммоль, 1 экв.) добавляли в смесь реагента Бестманна-Охиры (B51; 3,26 г, 16,9 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (4,68 г, 33,9 ммоль, 3 экв.) в метаноле (30 мл) при 0°C в атмосфере азота, и полученную смесь нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и водой (30 мл) и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (колонка с 80 г силикагеля) с элюированием с помощью 15% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-бром-4-хлор-2-этинил-3-

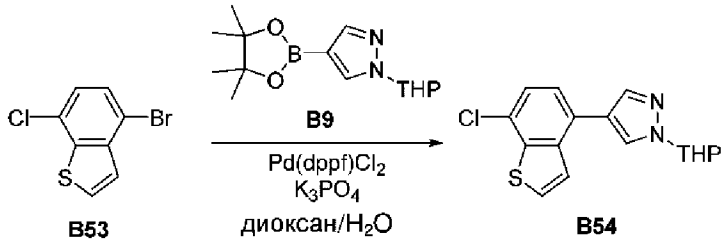
(метилсульфанил)бензола (B52; 2,2 г) в виде твердого вещества. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d_6, ppm*) δ 7,72 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Синтез промежуточного соединения B53



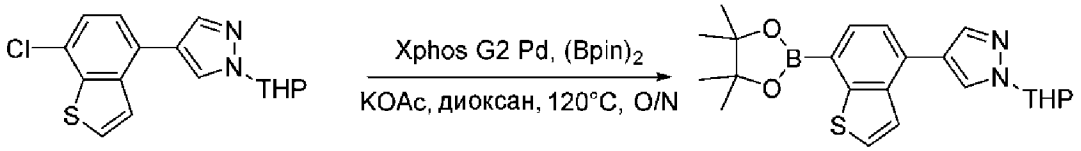
Силикагель (14 г, 233 ммоль, 27,7 экв.) добавляли в раствор 1-бром-4-хлор-2-этинил-3-(метилсульфанил)бензола (B52; 2,2 г, 8,4 ммоль, 1 экв.) в толуоле (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Затем полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-7-хлор-1-бензотиофена (B53; 1,8 г) в виде твердого вещества. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d_6, ppm*) δ 8,07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H).

Синтез промежуточного соединения B54



Трифосфат калия (2,56 г, 12 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (147,2 мг, 0,2 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в раствор 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (B53; 1 г, 4 ммоль, 1 экв.) и 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (B9; 1,34 г, 5 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (40 г силикагель) с элюированием с помощью 35% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (B54; 1 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 319,00 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d_6, ppm*) δ 8,41 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 5,49 (dd, *J*=10,1, 2,1 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 2,21 (dddd, *J*=13,5, 10,0, 8,0, 3,3 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,71 (qdt, *J*=9,2, 6,7, 3,5 Гц, 1H), 1,57 (tq, *J*=6,0, 3,8 Гц, 2H).

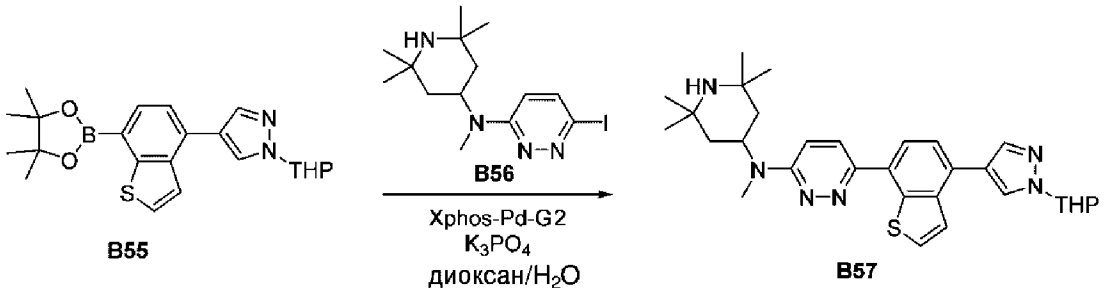
Синтез промежуточного соединения B55



B54 B55

Ацетат калия (739 мг, 7,5 ммоль, 3 экв.) и XPhos Pd G2 (98,6 мг, 0,13 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в раствор 4-(7-хлор-1-бензотиофен-4-ил)-1-(оксан-2-ил)пиразола (B54; 800 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (765 мг, 3 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (8 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Затем объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-(оксан-2-ил)-4-[7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-бензотиофен-4-ил]пиразола (B55; 1,5 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 411,10 $[M+H]^+$.

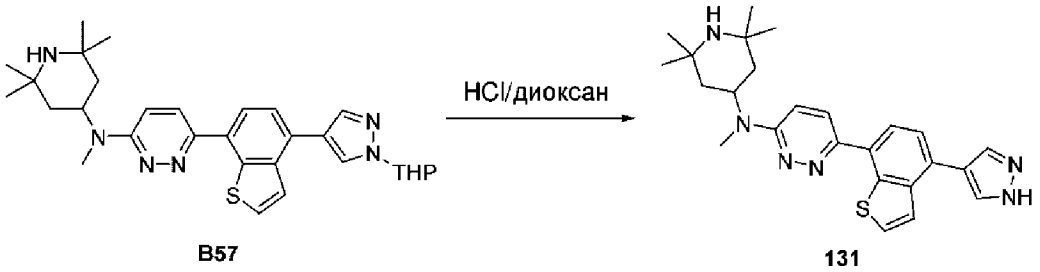
Синтез промежуточного соединения B57



B55 B56 B57

Фосфат трикалия (510 мг, 2,4 ммоль, 3 экв.) и XPhos Pd G2 (31,5 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в раствор 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56 из примера 23; 300 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) и 1-(оксан-2-ил)-4-[7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-бензотиофен-4-ил]пиразола (B55; 493 мг, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (12 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (40 г силикагеля) с элюированием с помощью 46% метанола в дихлорметане с получением N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B57; 90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 531,25 $[M+H]^+$.

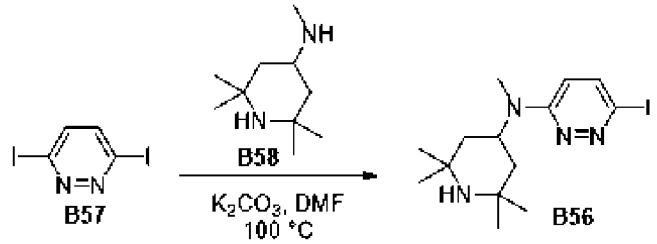
Синтез соединения 131



Раствор HCl в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли в раствор N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B57; 90 мг, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством препаративной HPLC (условия 3) с получением N-метил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (соединение 131; 17,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 447,15 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, метанол-d_4, *ppm*) δ 8,07 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,84 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,75 (dd, J=12,7, 3,6 Гц, 2H), 1,65 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

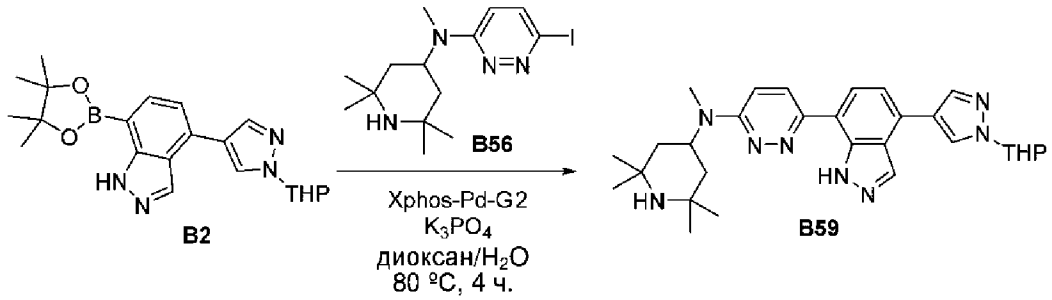
Пример 24. Синтез соединения 137

Синтез промежуточного соединения B56



Смесь 3,6-дийодпиридазина (3,9 г, 11,8 ммоль, 1 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (2 г, 11,8 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (1,6 г, 11,8 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (20 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир:этилацетат (0,5) с получением 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56; 2 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375$[M+H]^+$.

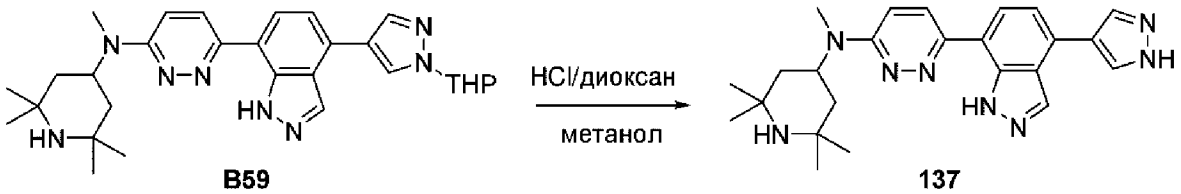
Синтез промежуточного соединения B59



Смесь K_3PO_4 (242,3 мг, 1,14 ммоль, 3 экв.), 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2 из примера 1; 150 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.), 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56; 170,9 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) и хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (29,9 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Полученную смесь промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) и органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (15%) с получением N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B59; 100 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 515 $[M+H]^+$.

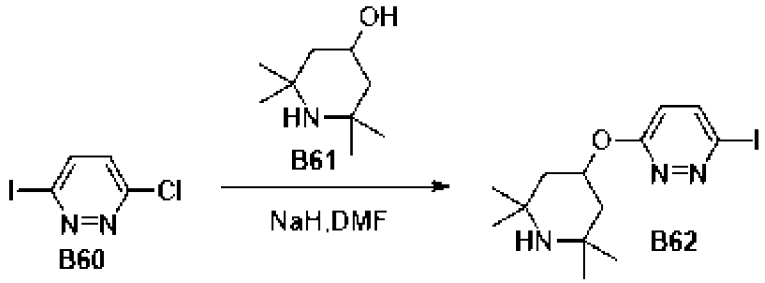
Синтез соединения 137



Смесь N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B59; 100 мг), HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл) и MeOH (2,0 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 0°C в атмосфере азота. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 5) с получением N-метил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (8,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 431$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,19 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,17 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,61-1,43 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Пример 25. Синтез соединения 138

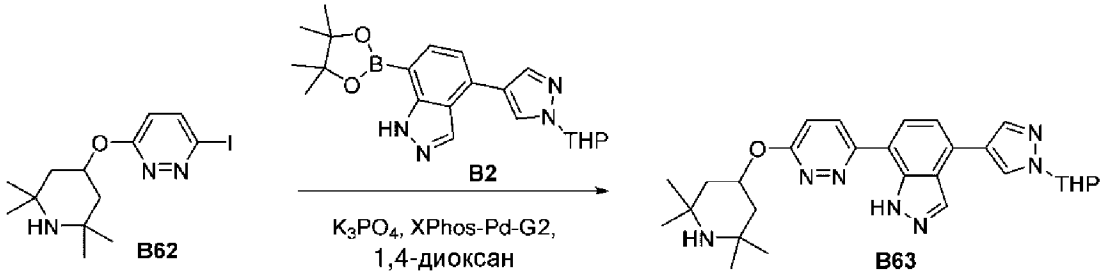
Синтез промежуточного соединения B62



Гидрид натрия (150 мг, 3,75 ммоль, 60%) добавляли частями в раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола (B61; 641 мг, 4 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C. Затем полученную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем 3-

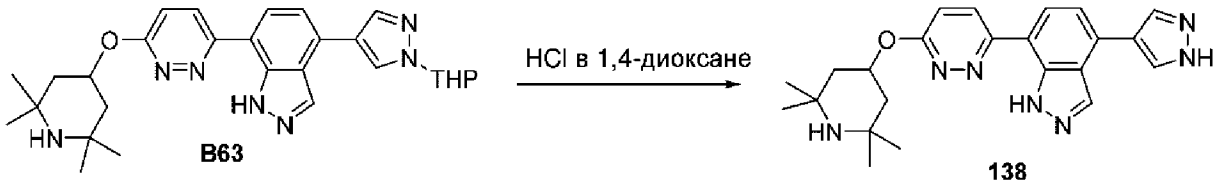
хлор-6-йодпиридазин (B60; 1 г, 4,1 ммоль) по каплям добавляли в смесь при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 21 ч. при 20°C. Реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан:метанол (5:1) с получением 3-йод-6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазина (B62; 679 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 362 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B63



Водный раствор трифосфата калия (2 М, 0,57 мл, 1,14 ммоль) по каплям добавляли в раствор 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (B62; 165 мг, 0,46 ммоль), 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2 из примера 1; 150 мг, 0,381 ммоль) и XPhos Pd G2 (30 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан:метанол (10:1) с получением 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(6-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-1H-индазола (B63; 120 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 502 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 138

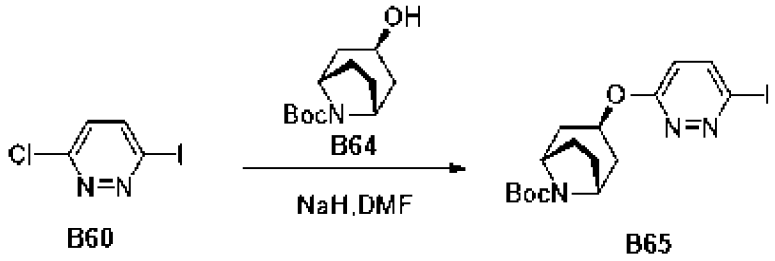


Смесь 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-[6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил]-1H-индазола (B63; 120 мг, 0,24 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 1) с получением 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил]-1H-индазола (соединение 138; 11,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):418 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 13,17 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H),

7,52 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,41 (s, 1H), 1,33 (d, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,27 (s, 8H), 1,22 (d, *J*=17,9 Гц, 1H), 1,13 (s, 6H).

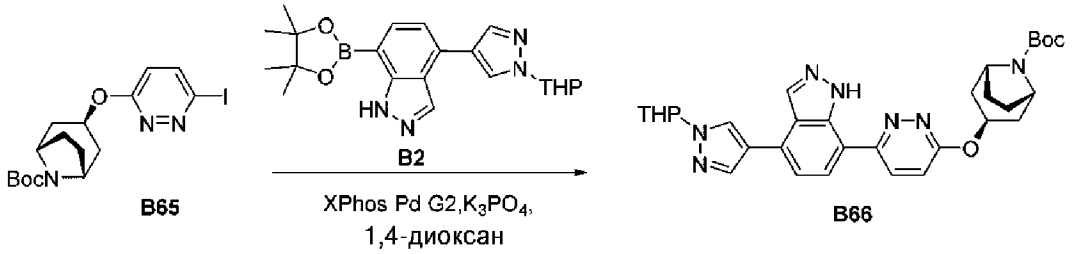
Пример 26. Синтез соединения 142

Синтез промежуточного соединения B65



Гидрид натрия (0,24 г, 6 ммоль) добавляли частями в раствор трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B64; 0,93 г, 4,1 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C, и полученную смесь нагревали до 20°C, и перемешивали в течение 30 мин. Затем 3-хлор-6-йодпиридазин (B60; 1 г, 4,1 ммоль) по каплям добавляли в смесь при 0-5°C и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч. при 20°C. Реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-((6-йодпиридазин-3-ил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B65; 1,58 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B66



Водный раствор K_3PO_4 (2 M, 609 мкл, 1,22 ммоль) по каплям добавляли в раствор трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)окси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B65; 193 мг, 0,45 ммоль), 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2 из примера 1; 160 мг, 0,41 ммоль) и XPhos Pd G2 (32 мг, 0,041 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 20°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом с получением B66 (95 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 572 $[M+H]^+$.

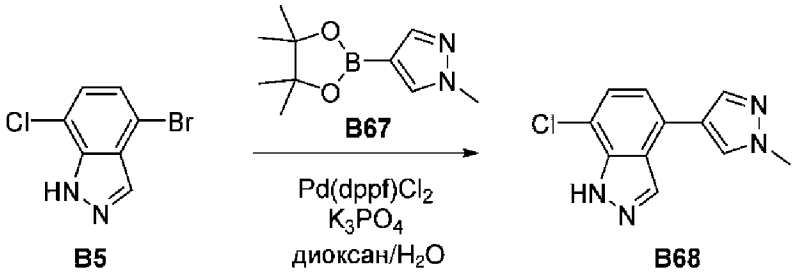
Синтез соединения 142

Смесь трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)окси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (95 мг, 0,17 ммоль), HCl в 1,4-диоксане (4 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 3) с получением 7-[6-[(1R,3S,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]пиридазин-3-ил]-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазола (соединение 142; 17,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (d, *J*=16,9 Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,62 (tt, *J*=11,0, 6,0 Гц, 1H), 3,54 (t, *J*=3,3 Гц, 2H), 2,22 (ddd, *J*=12,4, 6,1, 2,8 Гц, 2H), 1,74 (hept, *J*=7,2, 6,4 Гц, 4H), 1,63 (td, *J*=11,6, 3,0 Гц, 2H).

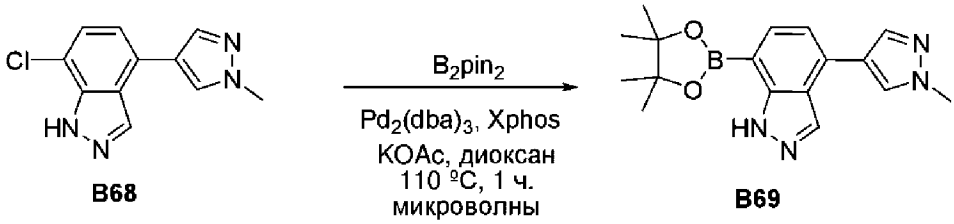
Пример 27. Синтез соединения 143

Синтез промежуточного соединения B68



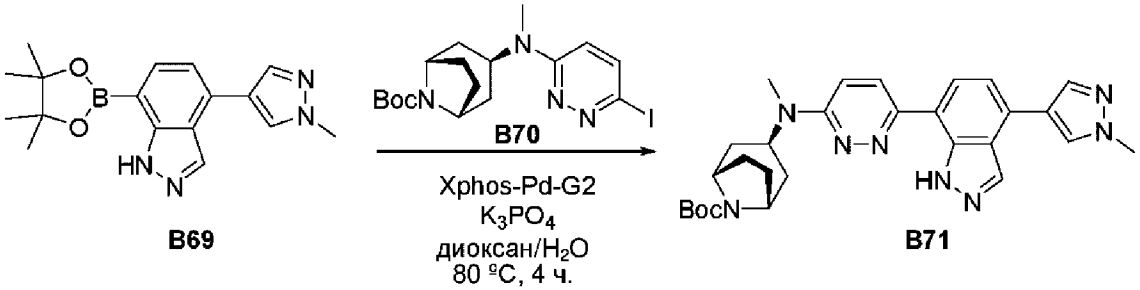
Смесь 4-бром-7-хлор-1H-индазола (B5; 1 г, 4,25 ммоль, 1 экв.), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (B67; 1,1 г, 5,1 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (2,76 г, 13 ммоль, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (177 мг, 0,22 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, промывали метанолом (20 мл) и фильтровали с получением 7-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазола (B68; 730 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 233 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B69



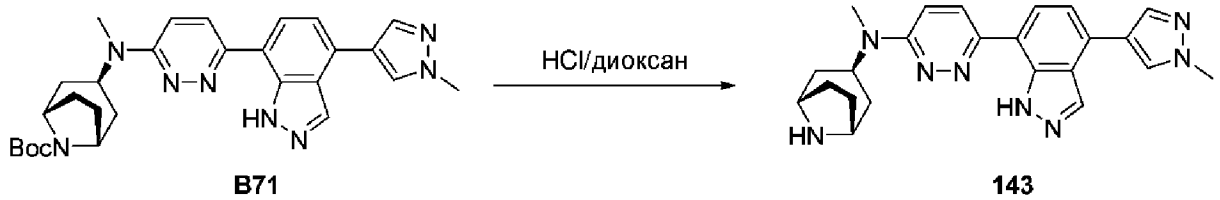
Смесь 7-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазола (B68; 300 мг, 1,3 ммоль, 1 экв.), $B_2(Pin)_2$ (591 мг, 2,3 ммоль, 1,8 экв.), KOAc (380 мг, 3,9 ммоль, 3 экв.), XPhos (184,6 мг, 0,39 ммоль, 0,3 экв.), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (107 мг, 0,1 ммоль, 0,08 экв.) и диоксана (9 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 110°C в пробирке для микроволновой обработки объемом 30 мл. Затем твердые вещества удаляли путем фильтрования с получением неочищенного B69, которое непосредственно добавляли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 325 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B71



Смесь 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B69; 300 мг, 0,92 ммоль,1 экв.), трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-((6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 493 мг, 1,11 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (589 мг, 2,8 ммоль, 3 экв.), хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (36,4 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.), диоксана (16 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (2 мл) и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (50 мл). Твердое вещество высушивали в печи при пониженном давлении. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (7:3) с получением трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-(метил(6-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил)пиридазин-3-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B71; 210 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 515 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 143

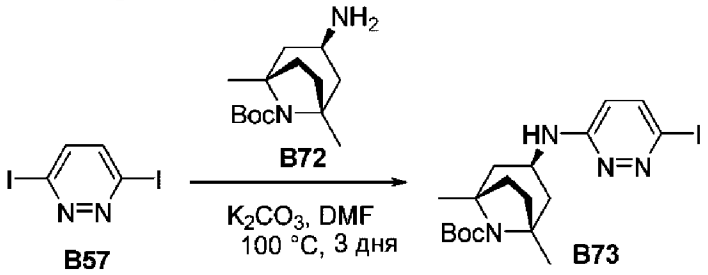


Смесь трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-(метил(6-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил)-пиридазин-3-ил)-амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B71; 210 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.), диоксана (2 мл) и 4 M HCl в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в круглодонной колбе объемом 50 мл, которую продували и выдерживали в инертной атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали с помощью

бани со смесью вода/лед и гасили путем добавления метанола. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 5) с получением 6-[6-[8-азабицикло[3.2.1]-октан-3-ил(метил)амино]-пиридазин-3-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиридин-2-она (соединение 143; 5,6 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,09 (s, 1H), 8,48 (dd, J=3,2, 1,1 Гц, 2H), 8,18-8,08 (m, 2H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,56 (dq, J=12,2, 4,0, 3,4 Гц, 2H).

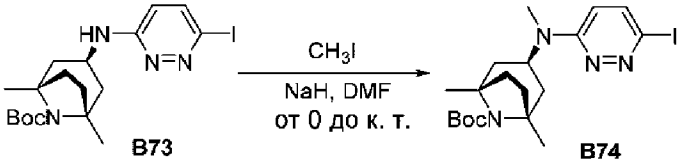
Пример 28. Синтез соединения 146

Синтез промежуточного соединения B73



Смесь 3,6-дийодпиридазина (B57; 1 г, 2,95 ммоль), трет-бутил-3-амино-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B72; 751 мг, 2,95 ммоль) и K_2CO_3 (1,22 г, 8,86 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали в течение 3 дней при 100°C. Затем смесь охлаждали до 20°C и выливали в солевой раствор (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B73; 300 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 459 $[M+H]^+$.

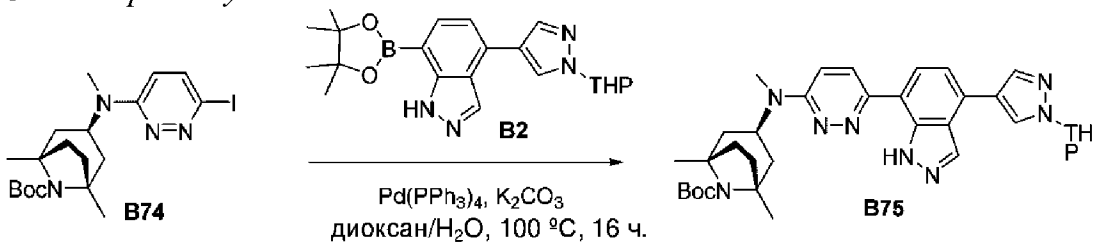
Синтез промежуточного соединения B74



Гидрид натрия (46 мг, 1,16 ммоль, 60%) добавляли частями в раствор трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B73; 360 мг, 0,77 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем метилиодид (73 мг, 1,155 ммоль) по каплям добавляли в реакционную смесь, и смесь нагревали до 25°C, и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

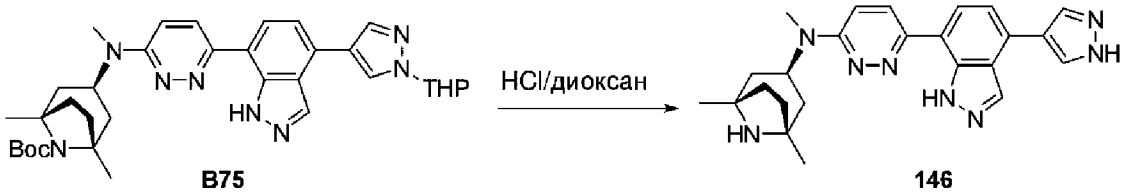
пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (10:1) с получением трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B74; 150 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 473 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B75



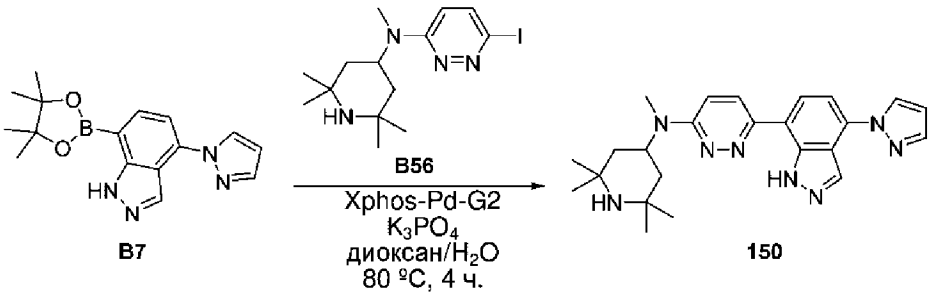
Раствор трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B74; 165 мг, 0,34 ммоль), 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B2 из примера 1; 135 мг, 0,34 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,023 ммоль) и K_2CO_3 (218 мг, 1,58 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 20°C и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-1,5-диметил-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B75; 160 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 613 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 146



Смесь трет-бутил-1,5-диметил-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B75; 160 мг, 0,26 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 6) с получением N,1,5-триметил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 146; 15,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 429 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,07 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, J=9,8 Гц, 2H), 7,89 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,87 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,57 (t, J=11,2 Гц, 6H), 1,21 (s, 6H).

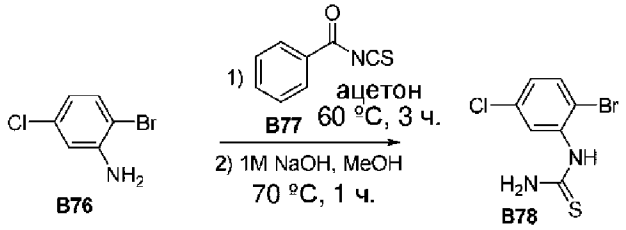
Пример 29. Синтез соединения 150



Смесь 4-(пиразол-1-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B7 из примера 2; 250 мг, 0,81 ммоль, 1 экв.), 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56 из примера 24; 362 мг, 0,97 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (513 мг, 2,42 ммоль, 3 экв.), хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (63,4 мг, 0,081 ммоль, 0,1 экв.), диоксана (8 мл) и воды (2 мл) во флаконе объемом 20 мл продували, и выдерживали в инертной атмосфере азота, и затем нагревали до 80°C в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1). Полученный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (условия 3) с получением N-метил-6-[4-(пиразол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (соединение 150; 2,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 431 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,26 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,63 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,02 (s, 4H), 1,59 (s, 5H), 1,33 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

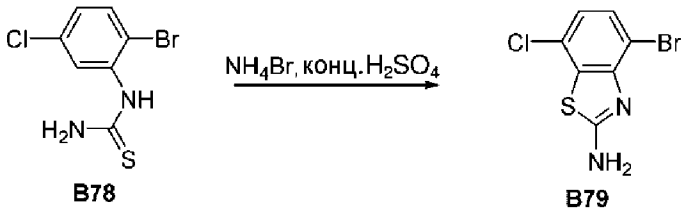
Пример 30. Синтез соединения 132

Синтез промежуточного соединения B78



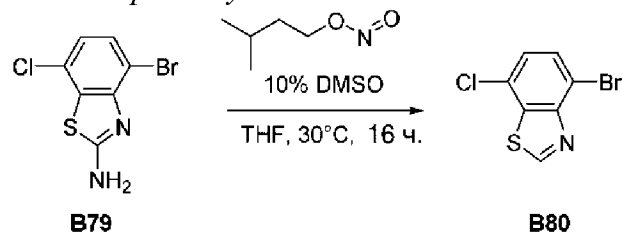
Бензоилизотиоцианат (B77; 17,4 г, 107 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-бром-5-хлоранилина (B76; 20 г, 97) в ацетоне (200 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч., затем выливали в смесь воды и льда и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования и промывали с помощью дополнительного количества воды. Затем неочищенный материал растворяли в метаноле (200 мл), и обрабатывали гидроксидом натрия (1 н., 50 мл), и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали, и выливали в смесь воды и льда, и pH смеси нейтрализовали с применением 1 н. HCl. Осадок собирали путем фильтрования и высушивали с получением 2-бром-5-хлорфенилтиомочевины (B78; 22,1). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 264,85 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B79



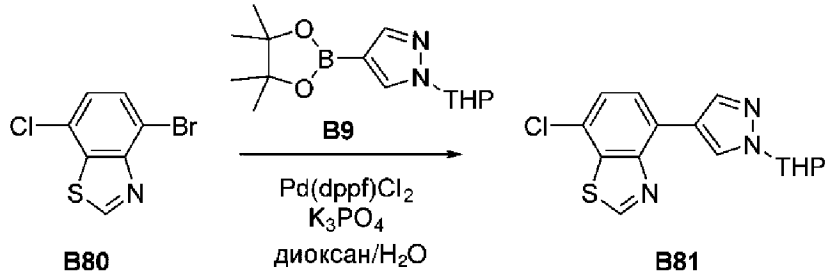
Бромид аммония (1,83 г, 18,8 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-5-хлорфенилтиомочевины (B78; 5 г, 18,8 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (15 мл) в течение периода, составлявшего 1 ч., и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в ледяную воду (150 мл). Значение pH смеси нейтрализовали с применением водного раствора гидроксида аммония и осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазол-2-амина (B79; 4 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 262,85 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 2H), 7,45 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=8,5 Гц, 1H).

Синтез промежуточного соединения B80



Раствор 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазол-2-амина (3,9 г, 14,8 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) по каплям добавляли в течение 20 мин. в раствор изопентилнитрита (2,6 г, 22,2 ммоль) и диметилсульфоксида (115,63 мг, 1,48 ммоль) в THF (28 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч., и затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (60 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 20% этилацетата в петролейном эфире с получением 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (B80; 2,2 г) в виде твердого вещества. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=8,3 Гц, 1H).

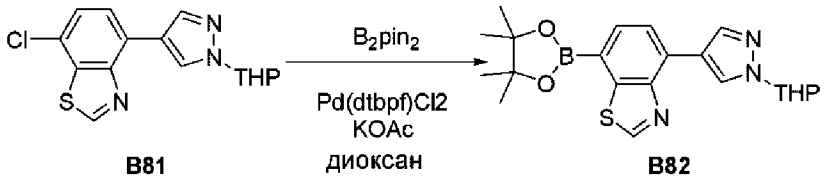
Синтез промежуточного соединения B81



Фосфат трикалия (5,38 г, 25 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (309 мг, 0,42 ммоль) добавляли в

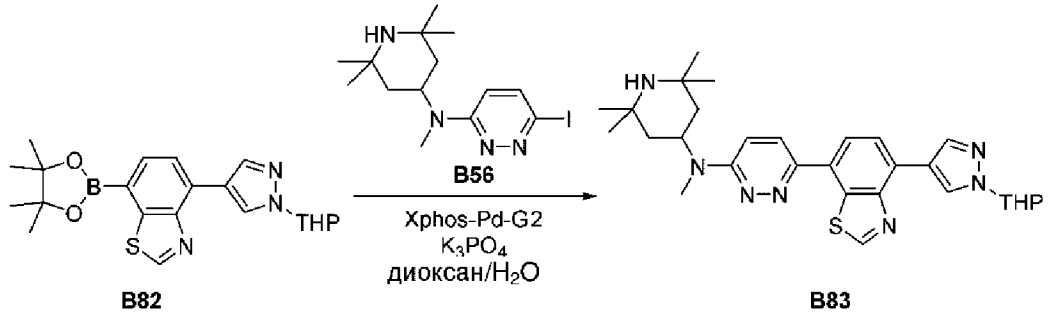
раствор 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (B80; 2,1 г, 8 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,59 г, 9 ммоль) в диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (30 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 35% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (B81; 2,1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 320,05 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B82



Ацетат калия (460 мг, 4,69 ммоль) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (51 мг, 0,078 ммоль) добавляли в раствор 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (B81; 500 мг, 1,56 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (437 мг, 1,72 ммоль) в диоксане (5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (B82; 1 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 412,10 $[M+H]^+$.

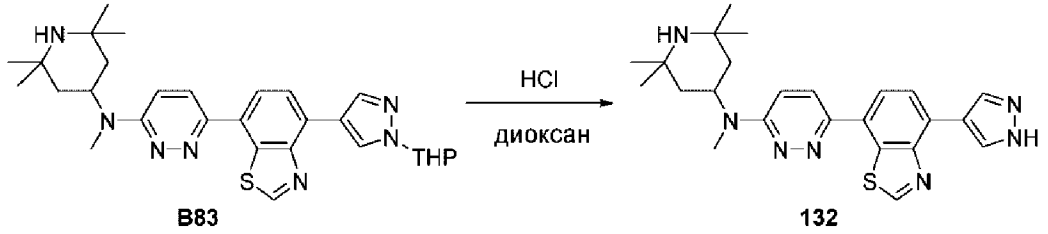
Синтез промежуточного соединения B83



Фосфат трикалия (510 мг, 2,4 ммоль) и XPhos Pd G2 (31 мг, 0,04 ммоль) добавляли в раствор 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56; 300 мг, 0,8 ммоль) и 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (B82; 989 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (8 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (12

мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 40% этилацетата в петролейном эфире с получением N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B83; 170 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 532,25 $[M+H]^+$.

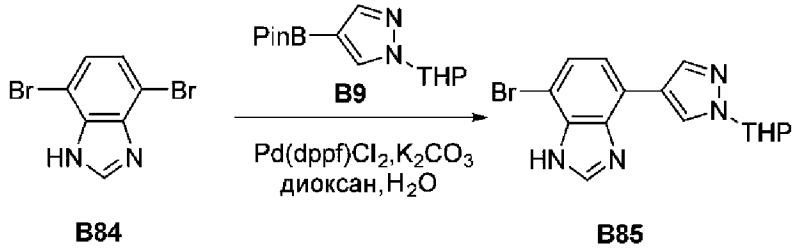
Синтез соединения 132



Раствор HCl в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли к N-метил-6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]-N- (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амину (B83; 170 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 1) с получением N-метил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (соединение 132; 29 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 448,20 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,27 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,55 (dd, *J*=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Пример 31. Синтез соединения 163

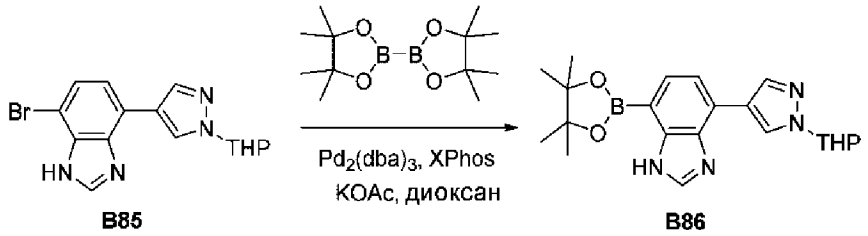
Синтез промежуточного соединения B85



Карбонат калия (3 г, 21,8 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,3 г, 0,36 ммоль) добавляли частями в смесь 4,7-дибром-1H-1,3-бензодиазола (B84; 2 г, 7,25 ммоль) и 4-боранил-1-(оксан-2-ил)пиразола (B9; 1,19 г, 7,25 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью

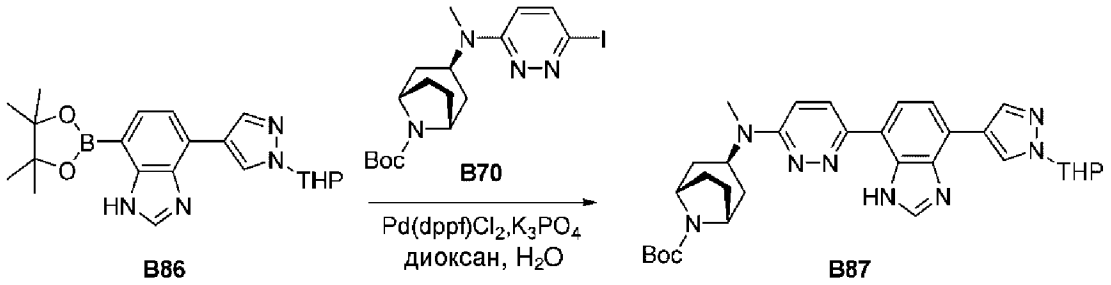
петролейный эфир/этилацетат (13:7) с получением 4-бром-7-[1-(оксан-2-ил) пиразол-4-ил]-3H-1,3-бензодиазола (B85; 700 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 347 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B86



Ацетат калия (254 мг, 2,59 ммоль), XPhos (41,2 мг, 0,086 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$(39, 6 мг, 0,043 ммоль) добавляли частями в смесь 4-бром-7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3H-1,3-бензодиазола (B85; 300 мг, 0,86 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (329 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и затем полученную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:2) с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазола (B86; 160 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B87



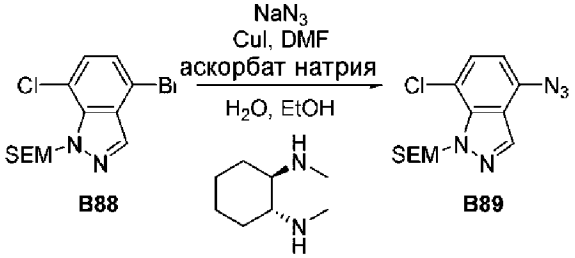
Фосфат трикалия (234 мг, 1,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (21,3 мг, 0,018 ммоль) добавляли частями в смесь 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазола (B86; 145 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 245 мг, 0,55 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (13:7) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3H-1,3-бензодиазол-4-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B87; 120 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 585 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 163

Раствор HCl в 1,4-диоксане (3 мл) по каплям добавляли в раствор (1R,3S,5S)-N-метил-N-(6-[7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-3H-1,3-бензодиазол-4-ил]пиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (B87; 120 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 2) с получением (1R,3S,5S)-N-метил-N-[6-[7-(1H-пиразол-4-ил)-3H-1,3-бензодиазол-4-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 163; 44,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 401 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,99 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,82 (t, J=11,7 Гц, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,56 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H).

Пример 32. Синтез соединения 164

Синтез промежуточного соединения B89



Смесь 4-бром-7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B88; 1 г, 2,71 ммоль), NaN_3 (352 мг, 5,42 ммоль), аскорбата натрия (108 мг, 0,54 ммоль), йодида меди (52 мг, 0,27 ммоль) и транс-N, N-диметилциклогексан-1,2-диамина (58 мг, 0,41 ммоль) в H_2O (6 мл) и этаноле (14 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (10:1) с получением 4-азидо-7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B89; 550 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 324 $[M+H]^+$.

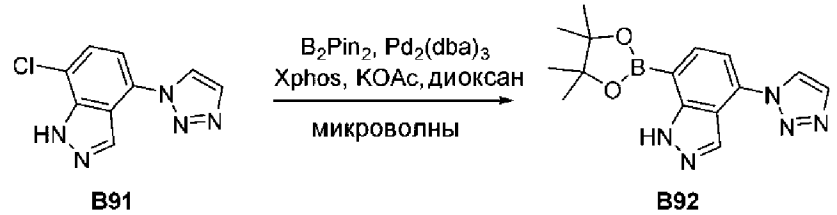
Синтез промежуточного соединения B90

Раствор 4-азидо-7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B89; 500 мг, 1,51 ммоль), триметилсилилацетилена (223 мг, 2,27 ммоль), $CuSO_4$ (24 мг, 0,15 ммоль) и аскорбата натрия (60 мг, 0,3 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (B90) непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 350 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B91

Смесь 7-хлор-4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B90; неочищенное вещество) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 с силикагелем с элюированием водой (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ацетонитрилом (30% удерживали в течение 2 мин., затем повышали до 55% в течение 20 мин.) с получением 7-хлор-4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазола (B91; 110 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 220 $[M+H]^+$.

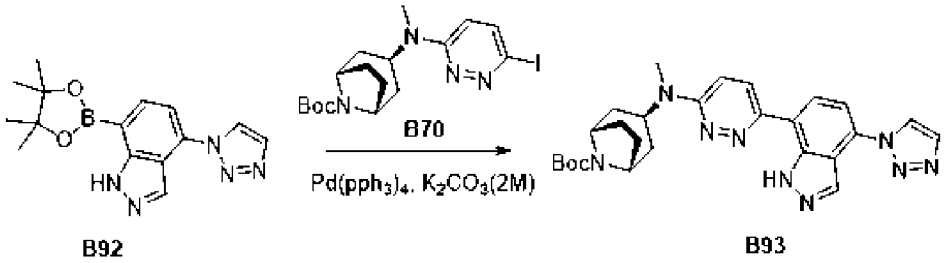
Синтез промежуточного соединения B92



Раствор 7-хлор-4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазола (B91; 100 мг, 0,45 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (B_2Pin_2; 227 мг, 0,89 ммоль), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (23 мг, 0,022 ммоль), XPhos (21 мг, 0,045 ммоль) и ацетата калия (132 мг, 1,34 ммоль) в диоксане (3 мл) облучали микроволнами в течение 2 ч. при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазола (B92; 110 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 312 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B93



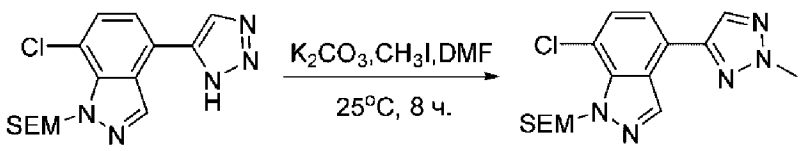
Раствор 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазола (B92; 110 мг, 0,35 ммоль), трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 185 мг, 0,42 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (40 мг, 0,035 ммоль) и K_2CO_3 (2 М; 0,52 мл, 1,04 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 25°C и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил([6-[4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B93; 45 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 502 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 164

Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[метил([6-[4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B93; 45 мг, 0,088 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 3) с получением (1R,3R,5S)-N-метил-N-[6-[4-(1,2,3-триазол-1-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 164; 7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,48 (s, 1H), 9,06 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,74 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,60 (dd, *J*=13,0, 5,4 Гц, 2H).

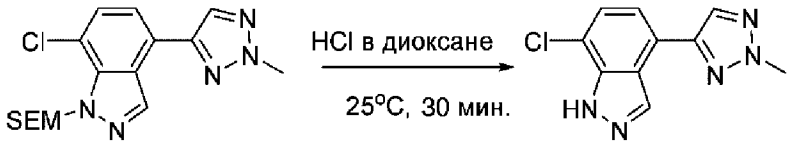
Пример 33. Синтез соединения 144

Синтез промежуточного соединения B95



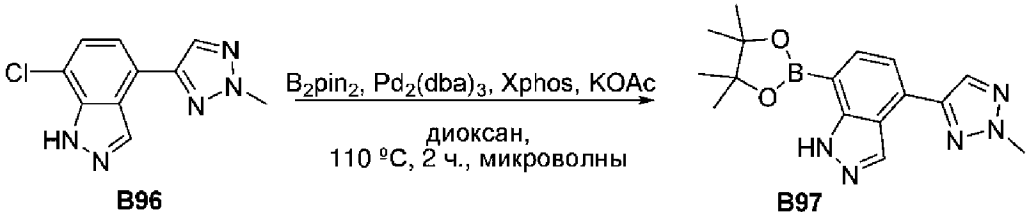
Метилиодид (143 мг, 1 ммоль) по каплям добавляли в смесь 7-хлор-4-(3H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B94; 300 мг, 0,84 ммоль) и карбоната калия (232 мг, 1,68 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 8 ч. при 25°C, затем выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-хлор-4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B95; 300 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 364 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B96



Раствор 7-хлор-4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B95; 300 мг, 0,82 ммоль) в смеси HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 с элюированием ацетонитрилом в водном карбонате аммония (10 ммоль/л) (20% ацетонитрил в течение 5 мин., затем повышали до 50% в течение 20 мин.) с получением 7-хлор-4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазола (B96; 80 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 234 $[M+H]^+$.

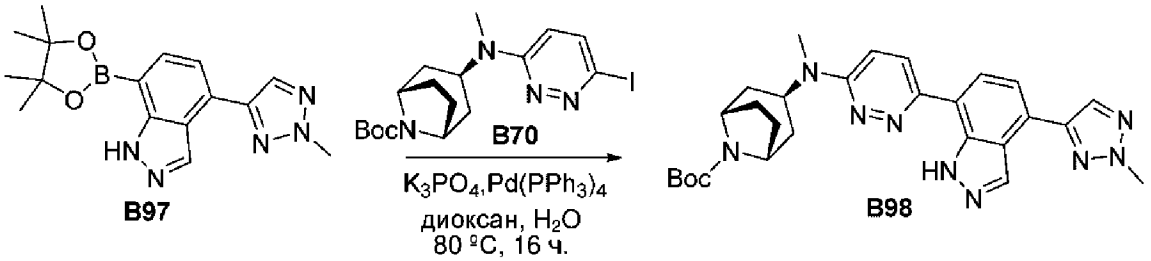
Синтез промежуточного соединения B97



Раствор 7-хлор-4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазола (B96; 80 мг, 0,34 ммоль), бис(пинаколато)дибора (128 мг, 0,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (15 мг, 0,02 ммоль), XPhos (16 мг, 0,03 ммоль) и ацетата калия (66 мг, 0,672 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 110°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением 4-(2-метил-1,2,3-

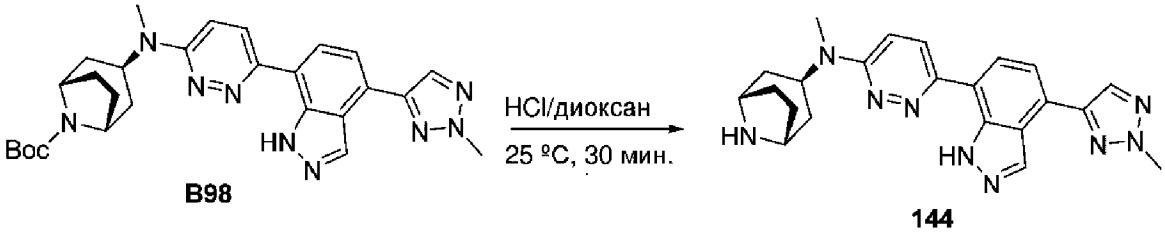
триазол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B97; 80 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 326 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B98



Раствор 4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B97; 80 мг, 0,24 ммоль), трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 129 мг, 0,29 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (28 мг, 0,02 ммоль) и K_3PO_4 (153 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:3) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил([6-[4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B98; 60 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 516 $[M+H]^+$.

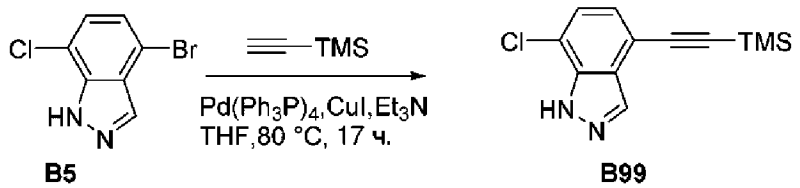
Синтез соединения 144



Раствор трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил([6-[4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B98; 60 мг, 0,114 ммоль) в смеси HCl в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 3) с получением (1R,3S,5S)-N-метил-N-[6-[4-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 144; 26,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,75 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77 (d, *J*=2,5 Гц, 4H), 1,57 (ddd, *J*=12,6, 5,8, 2,6 Гц, 2H).

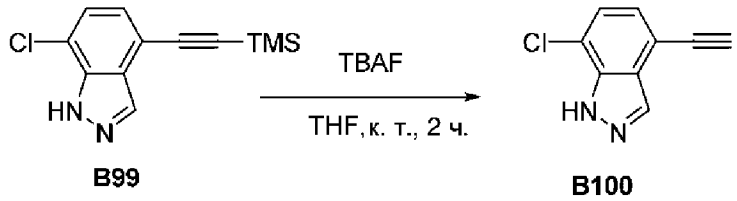
Пример 34. Синтез соединения 165

Синтез промежуточного соединения B99



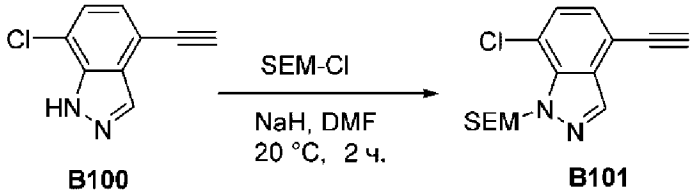
Смесь 4-бром-7-хлор-1H-индазола (B5; 5 г, 21,6 ммоль), триметилсилилацетилена (2,55 г, 0,026 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (2,5 г, 2,16 ммоль), йодида меди (411 мг, 2,16 ммоль) и триэтиламина (2,19 г, 21,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 20°C перемешивали в течение 17 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 7-хлор-4-[2-(триметилсилил)этинил]-1H-индазола (B99; 4 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):249 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B100



Раствор 7-хлор-4-[2-(триметилсилил)этинил]-1H-индазола (B99; 3,5 г, 0,014 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (3,68 г, 0,014 ммоль) в тетрагидрофуране (14 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 7-хлор-4-этинил-1H-индазола (B100; 1,09 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):177 $[M+H]^+$.

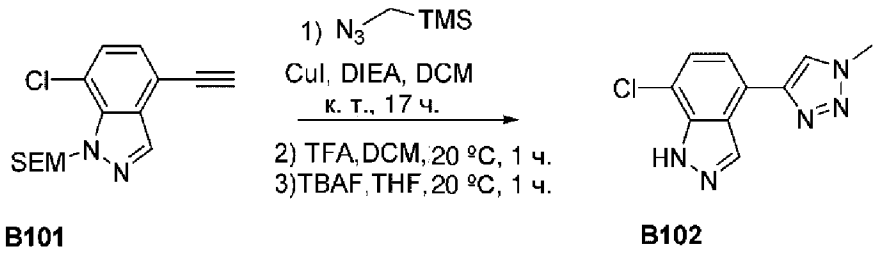
Синтез промежуточного соединения B101



Гидрид натрия (0,22 г, 9,3 ммоль) добавляли в раствор 7-хлор-4-этинил-1H-индазола (B100; 1,09 г, 6,17 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C, затем по каплям [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (2,06 г, 12,3 ммоль) в течение 5 мин. при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 20°C и затем гасили ледяной водой (10 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием

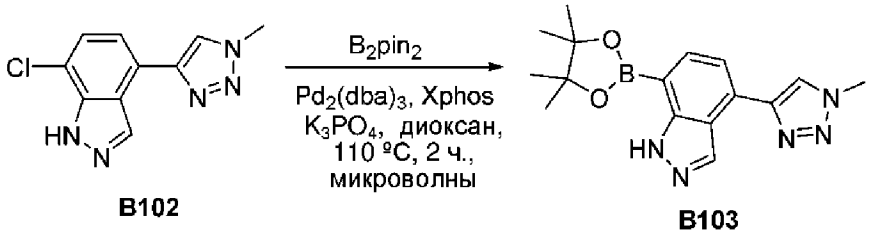
смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 7-хлор-4-этинил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B101; 1,2 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):307 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B102



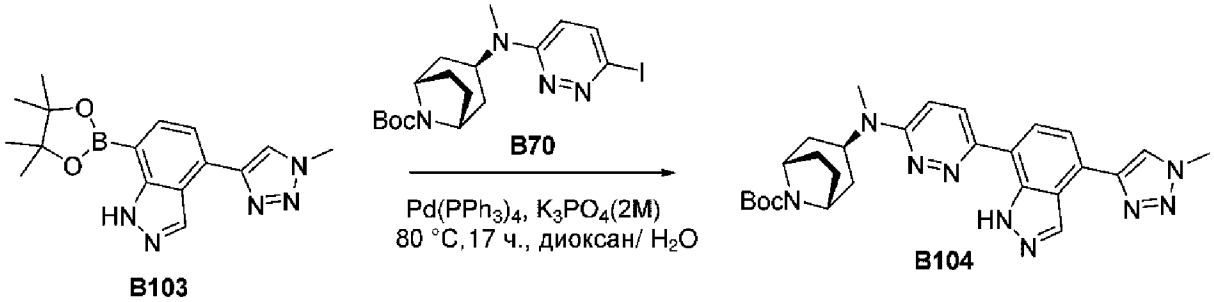
Смесь 7-хлор-4-этинил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индазола (B101; 1 г, 3,4 ммоль), (азидометил)триметилсилана (2,21 г, 0,017 ммоль), йодида меди (0,07 г, 0,34 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,44 г, 3,42 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали в течение 17 ч. при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×10 мл) и органический слой концентрировали под вакуумом. Затем остаток добавляли в дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (585 мг, 5,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. при 20°C, затем концентрировали под вакуумом. Далее остаток добавляли в раствор фторида тетрабутиламмония (1,34 г, 5,13 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. при 20°C, затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 7-хлор-4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазола (B102; 300 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):234 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B103



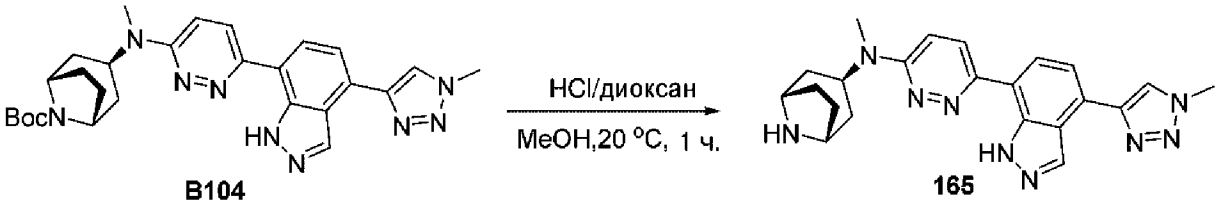
Смесь 7-хлор-4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазола (B102; 270 мг, 1,16 ммоль), B_2pin_2 (587 мг, 2,31 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,9 мг, 0,06 ммоль), X-Phos (55 мг, 0,12 ммоль) и K_3PO_4 (736 мг, 3,47 ммоль) в диоксане (15 мл) облучали микроволнами в течение 2 ч. при 110°C. Затем полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением 4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B103; 90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):325 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B104



Смесь 4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (B103; 90 мг, 0,28 ммоль), трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 123 мг, 0,28 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (32 мг, 0,03 ммоль) и K_3PO_4 (176 мг, 0,83 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (1,6 мл) перемешивали в течение 17 ч. при 80°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали с помощью насыщ. хлорида натрия (3×5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил([6-[4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B104; 45 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):516 $[M+H]^+$.

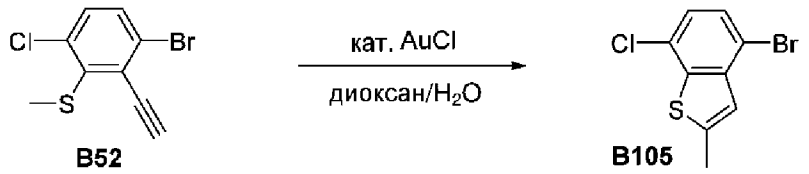
Синтез соединения 165



Смесь трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил([6-[4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил) -1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил])амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 0,09 ммоль), HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 35 ммоль) и метанола (2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 20°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 3) с получением (1R,3S,5S)-N-метил-N-[6-[4-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 165; 14,3 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*):416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 13,19 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,88 (td, *J*=12,1, 3,0 Гц, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,60 (dd, *J*=13,3, 6,0 Гц, 2H).

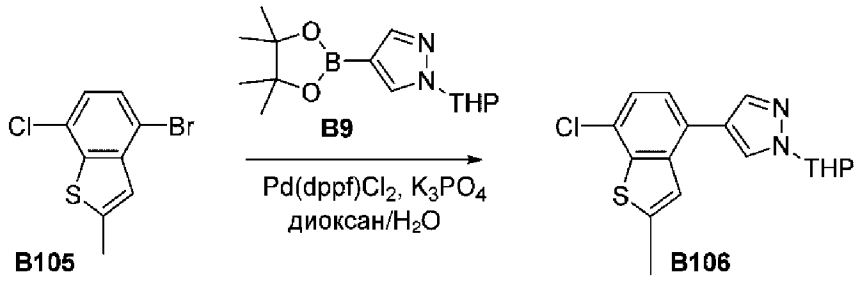
Пример 35. Синтез соединения 166

Синтез промежуточного соединения B105



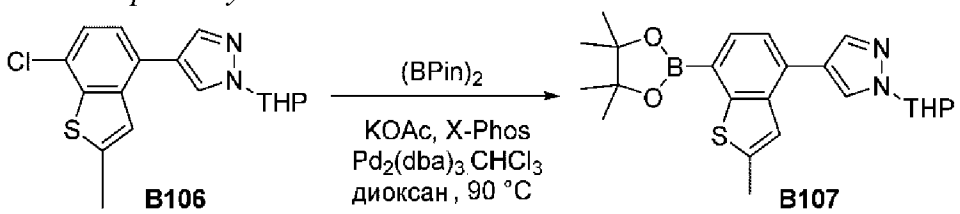
Смесь 1-бром-4-хлор-2-этинил-3-(метилсульфанил)бензола (B52 из примера 23; 640 мг, 2,45 ммоль) и хлорида золота (57 мг, 0,25 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1; 8 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 25°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-7-хлор-2-метил-1-бензотиофена (B105; 780 мг) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B106



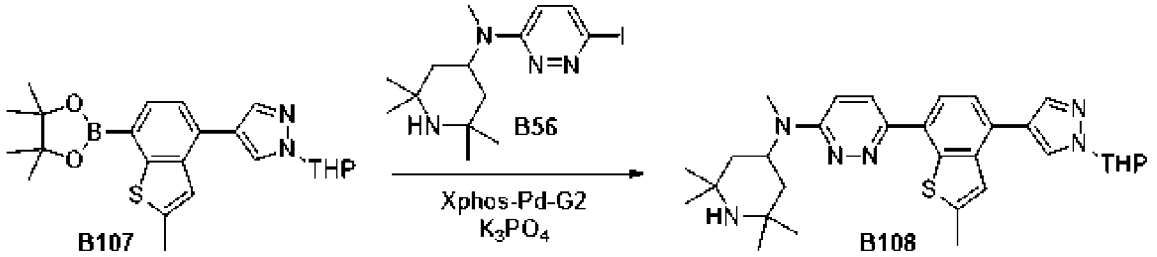
Смесь 4-бром-7-хлор-2-метил-1-бензотиофена (B105; 750 мг, 2,87 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (B9; 957 мг, 3,44 ммоль), K_3PO_4 (1,22 г, 5,73 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (117 мг, 0,14 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1; 15 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 100°C. Затем реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5) с получением 4-(7-хлор-2-метил-1-бензотиофен-4-ил)-1-(оксан-2-ил)пиразола (B106; 690 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 333 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B107



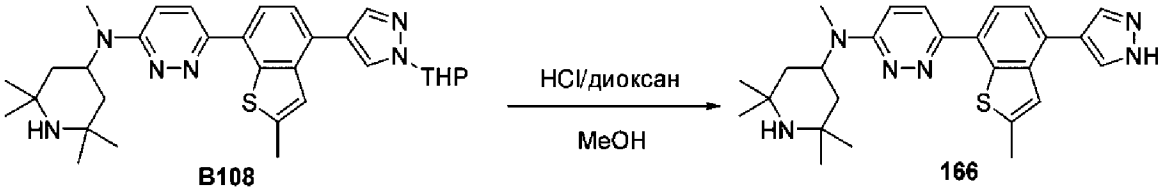
Смесь 4-(7-хлор-2-метил-1-бензотиофен-4-ил)-1-(оксан-2-ил)пиразола (B106; 220 мг, 0,66 ммоль), бис(пинаколато)дибора (336 мг, 1,32 ммоль), ацетата калия (195 мг, 1,98 ммоль), X-Phos (63 мг, 0,13 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$. $CHCl_3$ (68,4 мг, 0,066 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. при 90°C. Затем твердые вещества фильтровали и фильтрат непосредственно применяли на следующей стадии. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 425 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B108



Смесь 4-[2-метил-7-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-бензотиофен-4-ил]-1-(оксан-2-ил)пиразола (B107; 194 мг, 0,47 ммоль), 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B56; 265 мг, 0,71 ммоль), K_3PO_4 (301 мг, 1,4 ммоль) и XPhos Pd G2 (18,6 мг, 0,024 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1; 80 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (15 мл) и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением N-метил-6-[2-метил-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B108; 220 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 545 $[M+H]^+$.

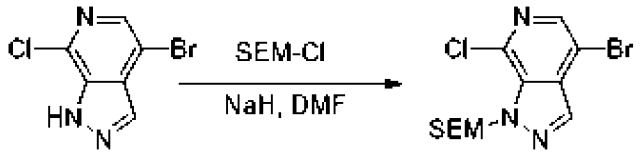
Синтез соединения 166



Смесь N-метил-6-[2-метил-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (B108; 210 мг, 0,39 ммоль), HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 17,5 ммоль) и метанола (4 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 25°C, затем концентрировали под вакуумом. Остаток затем растворяли в метаноле (3 мл) и фильтровали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 1) с получением метил-6-[2-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-1-бензотиофен-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (соединение 166; 26,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 461 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4, *ppm*) δ 8,04 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,07 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,77 (dd, J=12,6, 3,6 Гц, 2H), 1,65 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 0,12 (s, 1H).

Пример 36. Синтез соединения 167

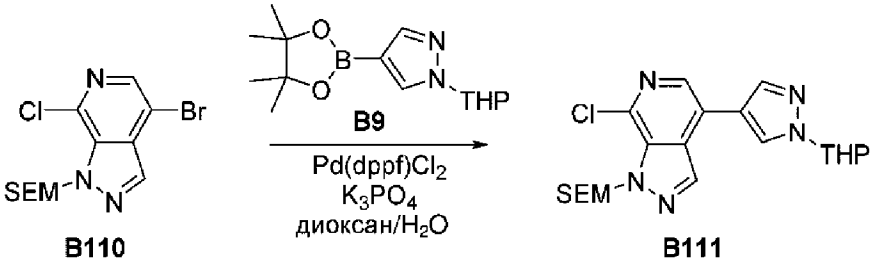
Синтез промежуточного соединения B110



B109 B110

Гидрид натрия (253 мг, 6,32 ммоль, 60%) добавляли частями в раствор 4-бром-7-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (B109; 1 г, 4,22 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Затем [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (843 мг, 5 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин. при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при 25°C. Затем смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (10:1) с получением 4-бром-7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридина (B110; 1,2 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 363/365 $[M+H]^+$.

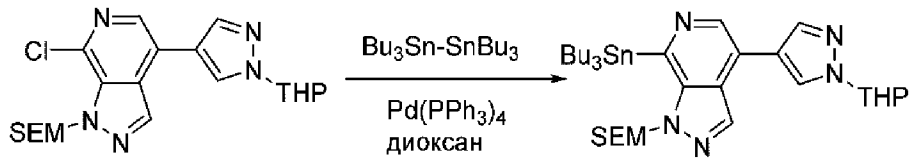
Синтез промежуточного соединения B111



B110 B111

Смесь 4-бром-7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридина (B110; 1,2 г, 3,24 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (B9; 902 мг, 3,24 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (264 мг, 0,32 ммоль) и K_3PO_4 (2,06 г, 9,7 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и H_2O (6 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь выливали в воду (150 мл), экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением 4-(7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)пиразола (B111; 630 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 434 $[M+H]^+$.

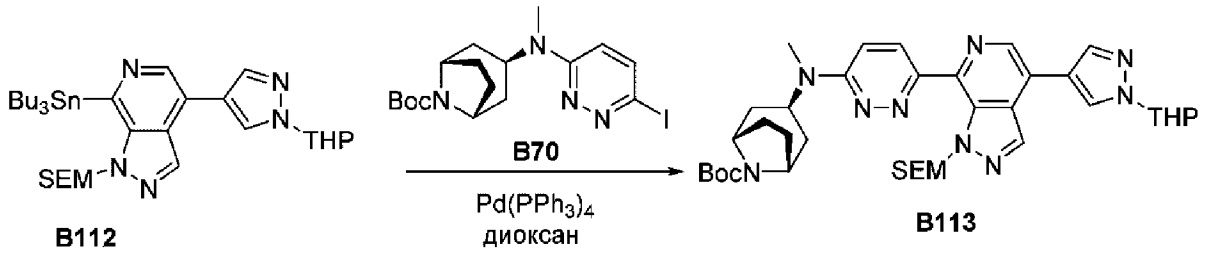
Синтез промежуточного соединения B112



B111 B112

Раствор 4-(7-хлор-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)пиразола (B111; 630 мг, 1,42 ммоль), гексабутилдистаннана (1,65 г, 2,84 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (164 мг, 0,142 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением 1-(оксан-2-ил)-4-[7-(трибутилстаннил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил]пиразола (B112; 100 мг) в виде масла.

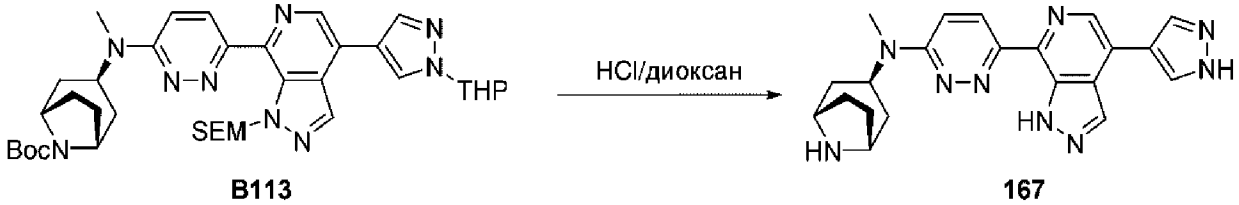
Синтез промежуточного соединения B113



B112 B113

Раствор 1-(оксан-2-ил)-4-[7-(трибутилстаннил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил]пиразола (B112; 100 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B70; 65 мг, 0,15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (17 мг, 0,015 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (5:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B113; 40 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 716 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 167



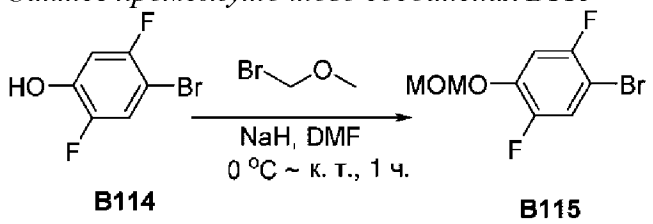
B113 167

Раствор трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пиразоло[3,4-c]пиридин-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B113; 40 мг, 0,022 ммоль) в HCl в 1,4-диоксане (1

мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 6, градиент 1) с получением (1R,3S,5S)-N-метил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (соединение 167; 4,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,71 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,26 (t, *J*=12,5 Гц, 2H), 2,08 (s, 4H), 1,88 (d, *J*=12,7 Гц, 2H).

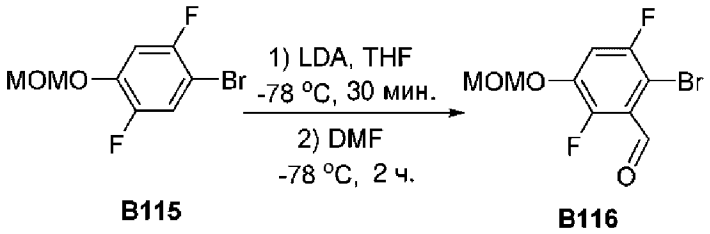
Пример 37. Синтез соединения 147

Синтез промежуточного соединения B115



В перемешиваемый раствор 4-бром-2,5-дифторфенола (B114, 9,00 г, 42,203 ммоль) в DMF (90 мл) добавляли частями NaH (2,53 г, 63,305 ммоль, 60%) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, затем по каплям добавляли бромметоксиметан (6,33 г, 50,644 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре, затем полученную смесь выливали в смесь вода/лед (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (2×500 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10:1) с получением 1-бром-2,5-дифтор-4-(метоксиметокси)бензола (B115, 10 г, 91,77%) в виде бесцветного масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 253/255 $[M+H]^+$

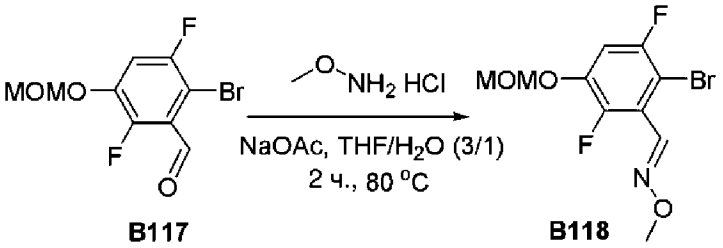
Синтез промежуточного соединения B116



В перемешиваемый раствор 1-бром-2,5-дифтор-4-(метоксиметокси)бензола (B115, 10,00 г, 38,729 ммоль) в THF (100 мл) по каплям добавляли LDA (25,00 мл, 50,347 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C, затем по каплям добавляли DMF (3,11 г, 42,548 ммоль) в течение 15 мин. при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при -78°C, затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали с помощью EA (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором

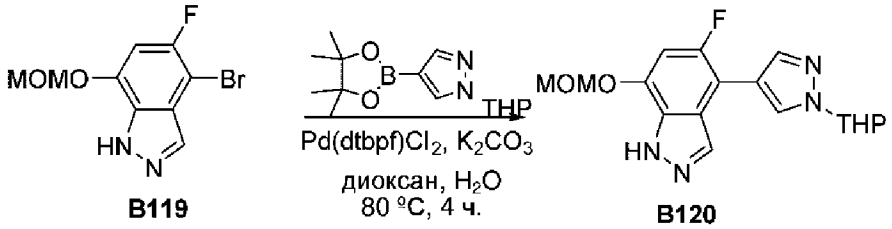
(2×1 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (10:1) с получением 2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегида (7 г, 63,02%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 281/283 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B118



В перемешиваемый раствор гидрохлорида О-метилгидроксиламина (2,21 г, 26,462 ммоль) и NaOAc (2,37 г, 28,891 ммоль) в THF (69 мл) и H_2O (23 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли 2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегид (6,90 г, 24,060 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Обеспечивали охлаждение смеси до 25°C и водный слой экстрагировали с помощью EA (2×200 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-[[2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)фенил]метилиден](метокси)амина (7 г, 91,95%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 310/312 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B120

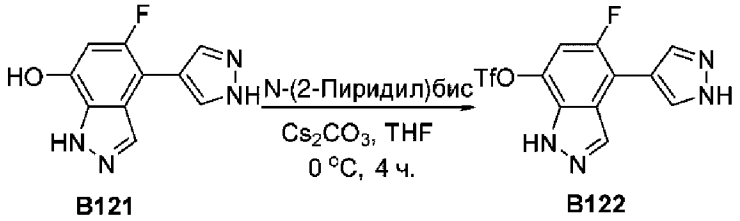


Раствор 4-бром-5-фтор-7-(метоксиметокси)-1H-индазола (2,00 г, 7,125 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,18 г, 7,837 ммоль), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (464 мг, 0,713 ммоль) и K_2CO_3 (2 M) (10,5 мл, 21,345 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (100 мл), затем экстрагировали с помощью EA (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (5:1) с получением 5-фтор-7-(метоксиметокси)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (2 г, 79,42%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 347 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B121

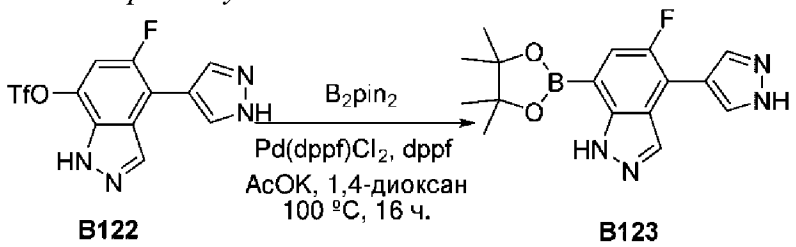
Раствор 5-фтор-7-(метоксиметокси)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (1,80 г, 5,093 ммоль) в HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 4, градиент 3) с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (600 мг, 52,91%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 219 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B122



В перемешиваемую смесь 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (350 мг, 1,572 ммоль) и Cs_2CO_3 (512 мг, 1,572 ммоль) в THF (3 мл) по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-(пиридин-2-ил)-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (563 мг, 1,572 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 0°C, затем выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EA (2×50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (130 мг, 23,14%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 351 $[M+H]^+$

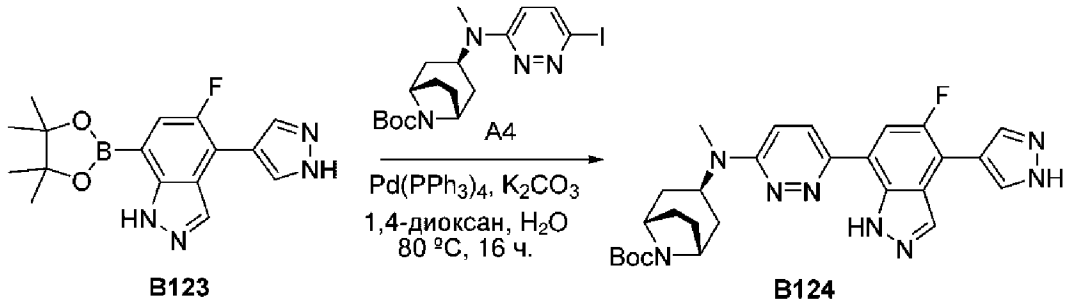
Синтез промежуточного соединения B123



Раствор 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (130 мг, 0,364 ммоль), бис(пинаколато)дибора (138 мг, 0,546 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 0,036 ммоль), Dppf (20 мг, 0,036 ммоль) и AcOK (107 мг, 1,092 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, затем выливали в воду (50 мл), экстрагировали с

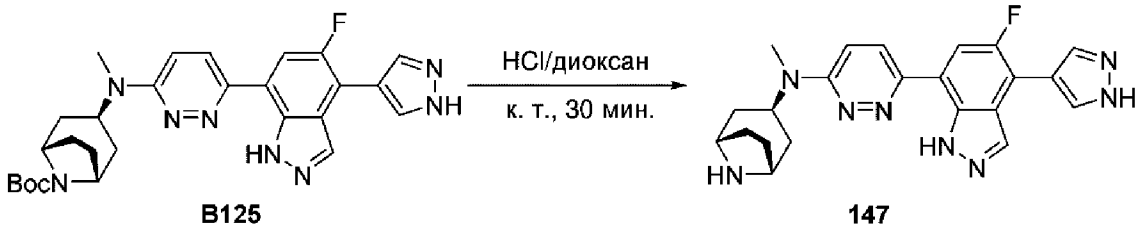
помощью EA (2×50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (70 мг, 57,47%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 329 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B124



Раствор 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (70 мг, 0,209 ммоль), трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (111 мг, 0,251 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (24 мг, 0,021 ммоль) и K_2CO_3 (87 мг, 0,627 ммоль) в 1,4-диоксане (3,00 мл) и H_2O (0,30 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80ºC в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-([6-[5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил](метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 18,45%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 519 $[M+H]^+$

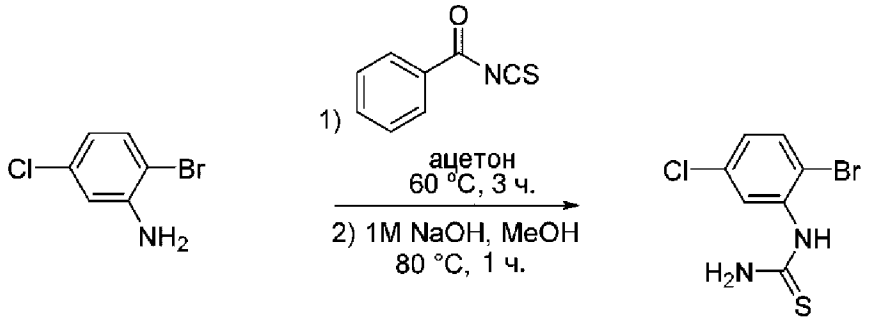
Синтез соединения 147



Раствор трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-([6-[5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил](метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,039 ммоль) в HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (1,00 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 3, градиент 2) с получением (1R,3S,5S)-N-[6-[5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (3,1 мг, 18,82%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 419 $[M+H]^+$ **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H), 13,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,22 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 7,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,92 (td, *J*=12,3, 3,0 Гц, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Пример 38. Синтез соединений 187, 196, 197 и 209

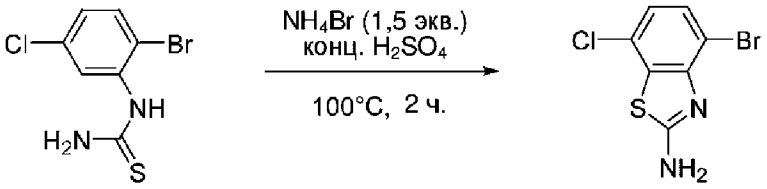
Синтез промежуточного соединения B126



B126

Бензоилизотиоцианат (52,17 г, 319,659 ммоль, 1,10 экв.) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-бром-5-хлоранилина (60,00 г, 290,598 ммоль, 1,00 экв.) в ацетоне (600,00 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После чего реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. с образованием осадка. Осадок собирали путем фильтрования и промывали водой. Твердое вещество растворяли в метаноле (600 мл) и обрабатывали с помощью 1 н.·NaOH (150 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и добавляли достаточное количество водного 1 н. HCl для получения нейтрального (pH ~7) раствора. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования и высушивали с получением 2-бром-5-хлорфенилтиомочевины (70 г, 90%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 265 $[M+H]^+$.

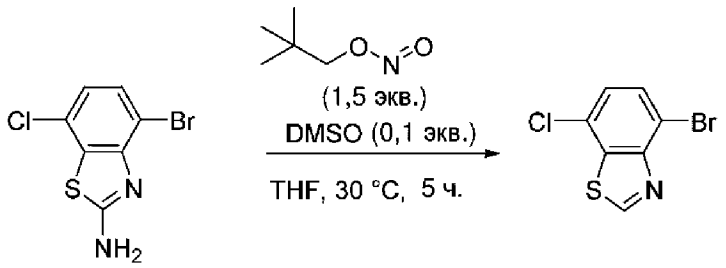
Синтез промежуточного соединения B127



B126 **B127**

В перемешиваемый раствор 2-бром-5-хлорфенилтиомочевины (70,00 г, 263,606 ммоль, 1,00 экв.) в концентрированной H_2SO_4 (200 мл) на протяжении 1 ч. добавляли NH_4Br (23,79 г, 263,606 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (1500 мл) с получением осадка. Смесь нейтрализовали до pH ~7 водным раствором гидроксида аммония. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазол-2-амина (65 г, 92%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 263 $[M+H]^+$.

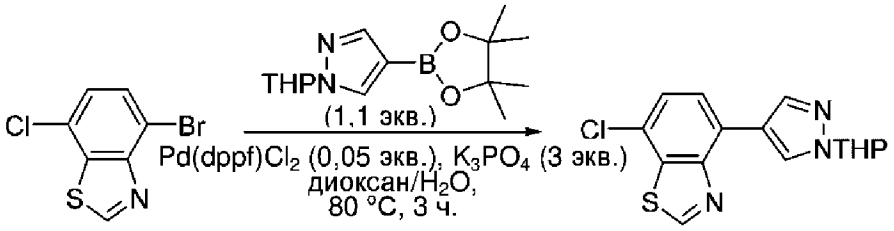
Синтез промежуточного соединения B128



B127 **B128**

Раствор 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазол-2-амина (55,00 г, 208 ммоль, 1,00 экв.) в THF (300 мл, 4937 ммоль, 23,66 экв.) по каплям добавляли в течение 20 мин. в смесь t-$BuNO_2$ (32,28 г, 313 ммоль, 1,50 экв.) и DMSO (1,630 г) в THF (100 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч., затем разделяли между этилацетатом (300 мл) и водой (360 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (40,4 г, 78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 248 $[M+H]^+$.

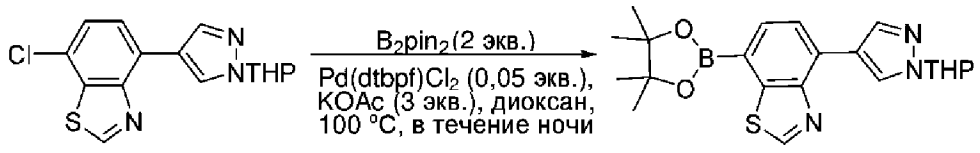
Синтез промежуточного соединения B129



B128 **B129**

Смесь 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (43,00 г, 173 ммоль, 1,00 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (52,94 г, 190 ммоль, 1,10 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$. CH_2Cl_2(7,10 г, 8,704 ммоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (110,18 г, 519 ммоль, 3,00 экв.) в H_2O (100 мл) и диоксане (400 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (3:1) с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (36 г, 65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 320 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B130



B129 B130

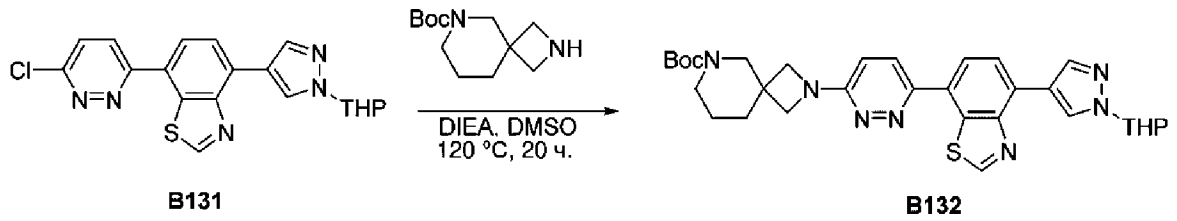
В раствор 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (15,00 г, 46,9 ммоль, 1,00 экв.) и B_2pin_2 (23,82 г, 0,094 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли KOAc (13,81 г, 140 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dttbp)Cl_2$ (3,820 г, 4,690 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×15 мл) и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (3:1) с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (16 г, неочищенный продукт, чистота 55%, выход 41,47%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 412 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B131

B130 B131

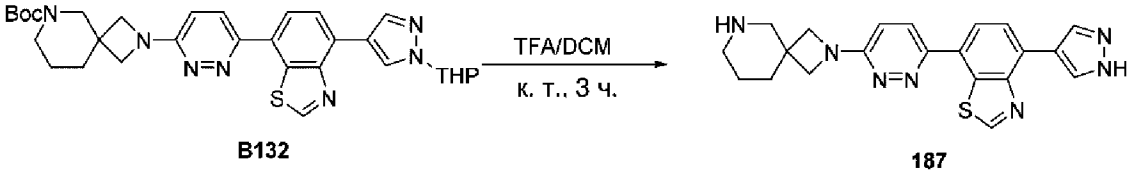
Смесь 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (16,00 г, 21,411 ммоль, 1,00 экв., 55%), 3-хлор-6-йодпиридазина (5,138 г, 21,411 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1747,56 мг, 2,141 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (8877,6 мг, 64,233 ммоль, 3,00 экв.) в смеси диоксана (100,00 мл) и H_2O (20,00 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×20 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (5,4 г, 59,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 397 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B132



В перемешиваемый раствор 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (100 мг, 0,251 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (85,32 мг, 0,377 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (10 мл) по каплям добавляли DIEA (97,45 мг, 0,753 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. при 120°C, затем охлаждали до 25°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (130 мг, 66,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 588 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 187

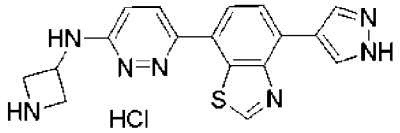
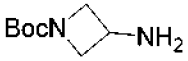
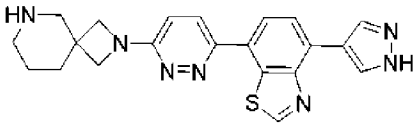
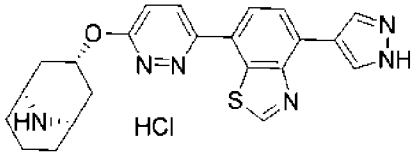


Смесь трет-бутил-2-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата и TFA (1 мл, 13,463 ммоль, 60,87 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 7) с получением 7-(6-{2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола (58,6 мг, 62,14%) в виде твердого вещества.

Соединения 196, 197 и 209 получали в соответствии с той же процедурой, указанной в данном примере 38 и в общем описанной схемой B. В таблице 2 ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

Таблица 2. Промежуточные соединения и данные о характеристиках для соединений, полученных в соответствии с протоколом в примере 38 и общей схемой B

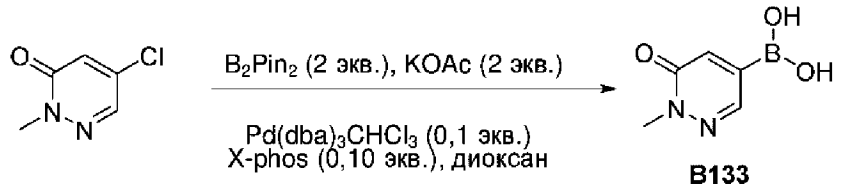
Структура соединения	**A-H**	**LCMS (ES, *масса/заряд*) $[M+H]^+$**	**^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ**

 **196**		350	9,52 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,35 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,97 (p, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H)
 197		404	9,58 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,59 (s, 3H), 8,26 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,04 (t, *J*=5,7 Гц, 4H)
 **187**		404	13,08 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,87 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,79 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,76 (t, *J*=5,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 2H)
 **209**		419	9,55 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 3H), 8,25 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6,14 (dq, *J*=11,4, 6,3, 5,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,57

			(s, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,02 (d, *J*=13,5 Гц, 2H), 1,93 (d, *J*=13,7 Гц, 3H), 1,81 (s, 1H)

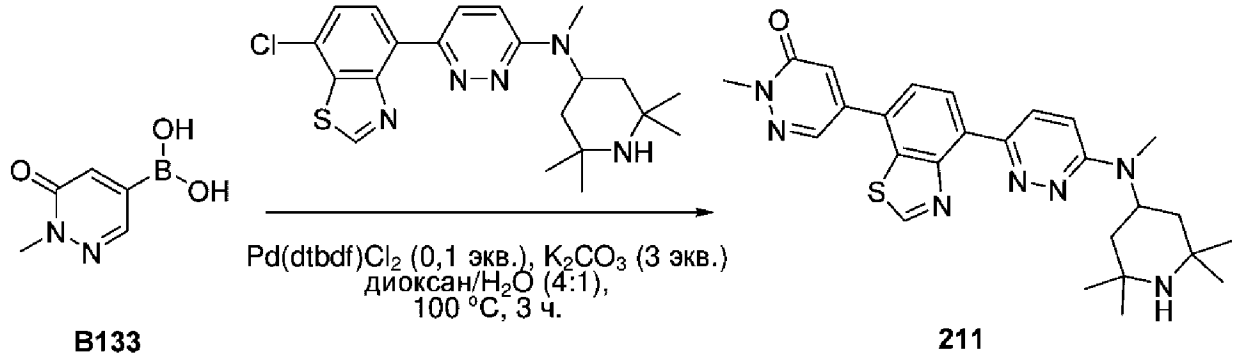
Пример 39. Синтез соединения 211

Синтез промежуточного соединения B133



В смесь 5-хлор-2-метилпиридазин-3-она (100 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), B_2pin_2 (351,33 мг, 1,384 ммоль, 2 экв.), KOAc (135,78 мг, 1,38 ммоль, 2,00 экв.) и X-Phos (32,98 мг, 0,069 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (35,80 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 155 $[M+H]^+$.

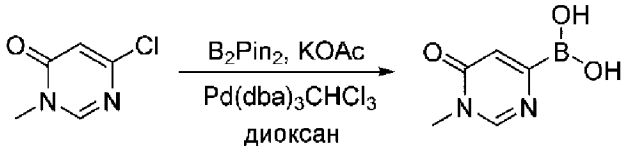
Синтез соединения 211



Смесь 6-(7-хлор-1,3-бензотиазол-4-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (100 мг, 0,240 ммоль, 1,00 экв.), 1-метил-6-оксопиридазин-4-илбороновой кислоты (74,01 мг, 0,480 ммоль, 2 экв.), Pd(dtpdf)Cl2 (19,58 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (99,67 мг, 0,720 ммоль, 3 экв.) в диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]индазол-4-ола (0,8 мг, 1,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 490 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,54 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,34 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (d, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Пример 40. Синтез соединения 212

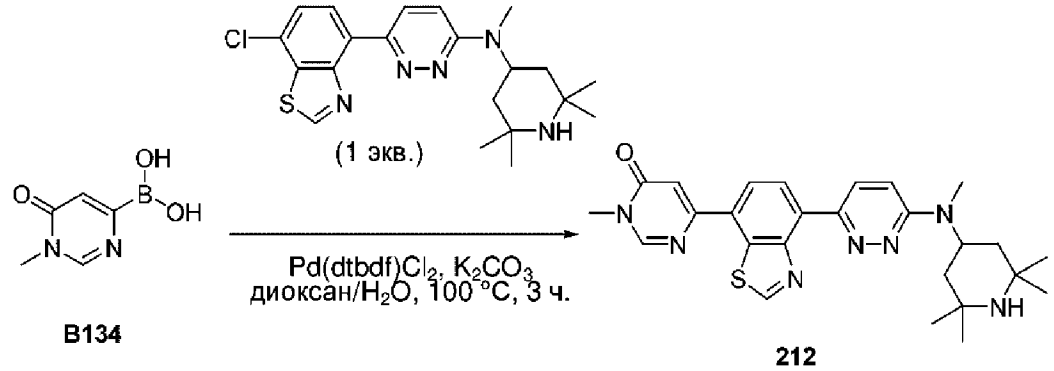
Синтез промежуточного соединения B134



B134

В раствор 6-хлор-3-метилпиримидин-4-она (100 мг, 0,692 ммоль, 1,00 экв.), B_2pin_2 (351,33 мг, 1,384 ммоль, 2 экв.), KOAc (135,78 мг, 1,384 ммоль, 2,00 экв.) и X-Phos (32,98 мг, 0,069 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл, 11,81 ммоль, 17,06 экв.) добавляли $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (35,80 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 155 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 212

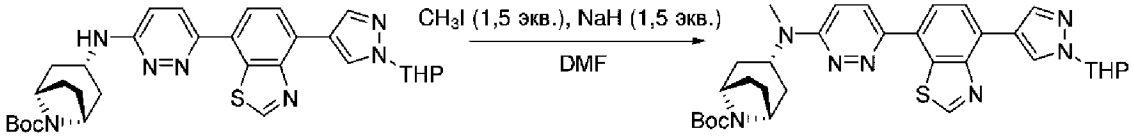


B134 **212**

Смесь 6-(7-хлор-1,3-бензотиазол-4-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (100 мг, 0,240 ммоль, 1,00 экв.), (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)бороновой кислоты (74,01 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.), $Pd(dtpdf)Cl_2$ (19,58 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (99,67 мг, 0,72 ммоль, 3 экв.) в диоксане (0,8 мл) и H_2O (0,2 мл, 11,10 ммоль, 46,18 экв.) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]индазол-4-ола (0,8 мг, 1,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 463 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,54 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,34 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (d, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s,6H).

Пример 41. Синтез соединения 213

Синтез промежуточного соединения B135



B135

В раствор трет-бутил-(экзо)-3-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,255 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 5 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CH_3I (43,47 мг, 0,306 ммоль, 1,2 экв.), и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо)-3-[метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 65,11%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 602 $[M+H]^+$.

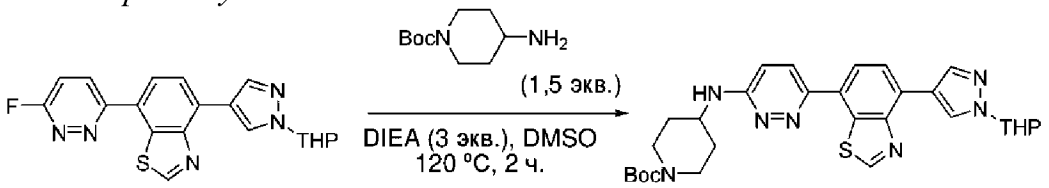
Синтез соединения 213

B135 **213**

Смесь трет-бутил-(экзо)-3-[метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,199 ммоль, 1,00 экв.), HCl в диоксане (2 М) и метанола (2 мл, 49,398 ммоль, 247,72 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением (экзо)-N-метил-N-{6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (10,3 мг, 12,01%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 418 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,24 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,51 (d, *J*=3,9 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,77 (s, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H).

Пример 42. Синтез соединения 214

Синтез промежуточного соединения B136

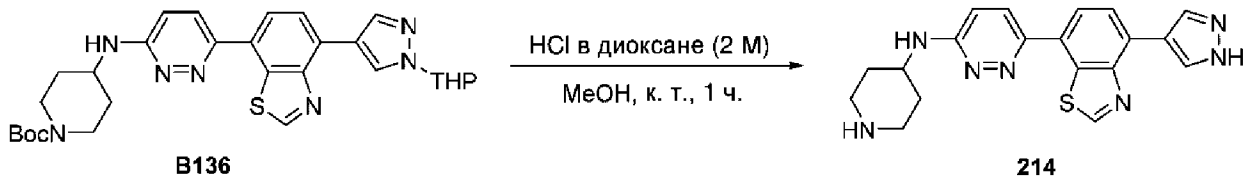


B136

Смесь 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (400 мг, 1,005 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (302,02 мг, 1,507 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (389,80 мг, 3,015 ммоль, 3 экв.) и DMSO (20 мл, 281,571 ммоль,

280,08 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 88,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 562 $[M+H]^+$.

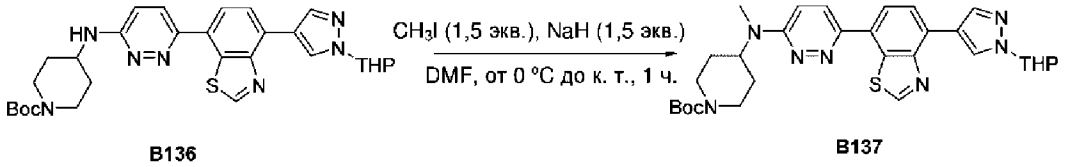
Синтез соединения 214



Смесь трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и метанола (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-амина (22 мг, 27,28%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 378 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,16 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,03 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,66 (t, *J*=11,4 Гц, 2H), 1,99 (d, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,36 (dd, *J*=11,5, 3,7 Гц, 1H).

Пример 43. Синтез соединения 222

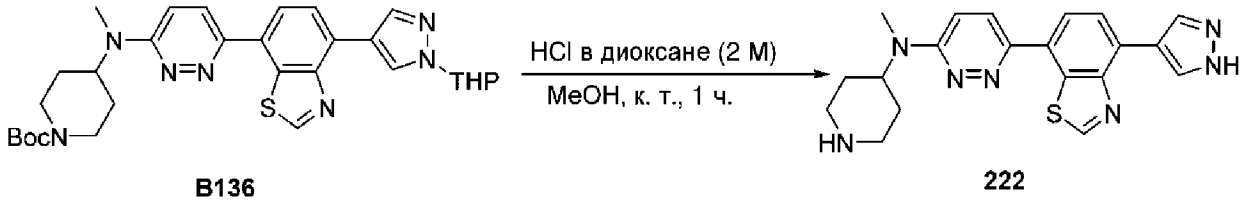
Синтез промежуточного соединения B137



В раствор трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,214 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 1 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CH_3I (45,48 мг, 0,321 ммоль, 1,5 экв.), и обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-

бутил-4-[метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 81,30%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 576 $[M+H]^+$.

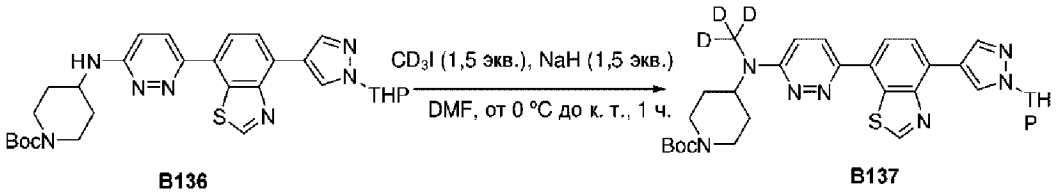
Синтез соединения 222



трет-Бутил-4-[метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,174 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (2 мл, 49,398 ммоль, 284,40 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-амина (10 мг, 14,71%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392$[M+H]^+$ **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,67-8,42 (s, 2H), 8,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,09 (d, *J*=12,3 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,72 (d, *J*=11,8 Гц, 2H), 1,72 (t, *J*=10,9 Гц, 2H), 1,64 (d, *J*=11,6 Гц, 2H).

Пример 44. Синтез соединения 223

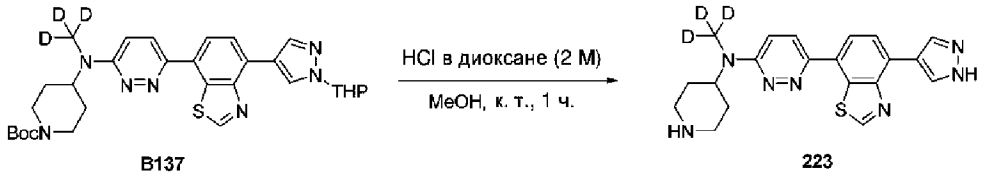
Синтез промежуточного соединения B137



В раствор трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,214 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 10 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CD_3I (46,45 мг, 0,321 ммоль, 1,5 экв.), и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(D3)метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-

ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 80,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 579 $[M+H]^+$.

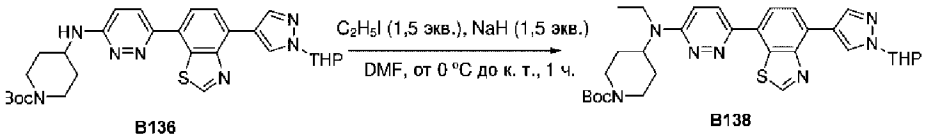
Синтез соединения 223



Смесь трет-бутил-4-[(2H3)метил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг), MeOH (2 мл) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением N-(D3)метил-N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-амина (10,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,7-8,4 (s, 2H), 8,26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,08 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 4H).

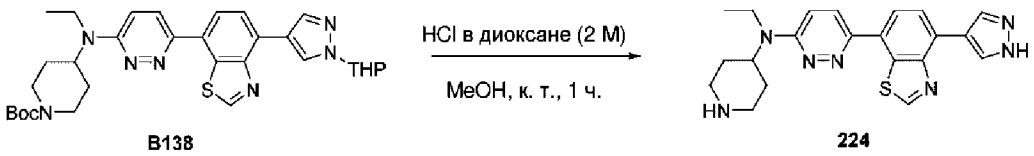
Пример 45. Синтез соединения 224

Синтез промежуточного соединения B138



В раствор трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,214 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 10 мг) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли C_2H_5I (46,45 мг, 0,321 ммоль, 1,5 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного 1 ч., затем гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[этил(6-{4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)бензо[d]тиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 80,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 590 $[M+H]^+$.

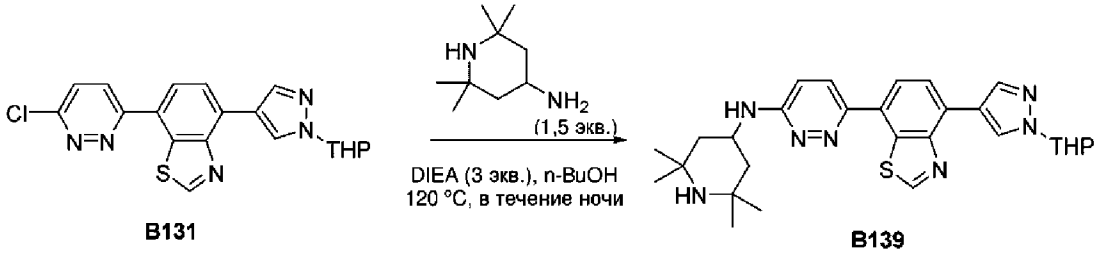
Синтез соединения 224



Смесь трет-бутил-4-[этил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,170 ммоль, 1,00 экв.), метанола (2 мл, 49,398 ммоль, 291,33 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2 мл, 35,035 ммоль, 206,62 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением N-этил-N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-амина (12 мг, 17,45%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 406$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,56 (q, *J*=7,5, 6,9 Гц, 2H), 3,05 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,64 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,19 (t, *J*=6,9 Гц, 3H).

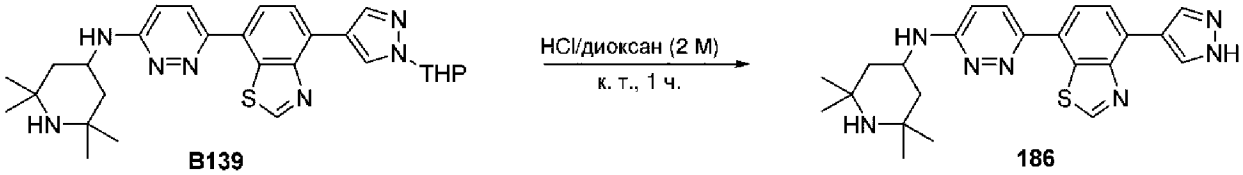
Пример 46. Синтез соединения 186

Синтез промежуточного соединения B139



Смесь 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (800 мг, 2,011 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (471,32 мг, 3,017 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (779,59 мг, 6,033 ммоль, 3 экв.) и n-BuOH (40,00 мл, 437,674 ммоль, 217,64 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (80 мг, 7,69%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 518 $[M+H]^+$.

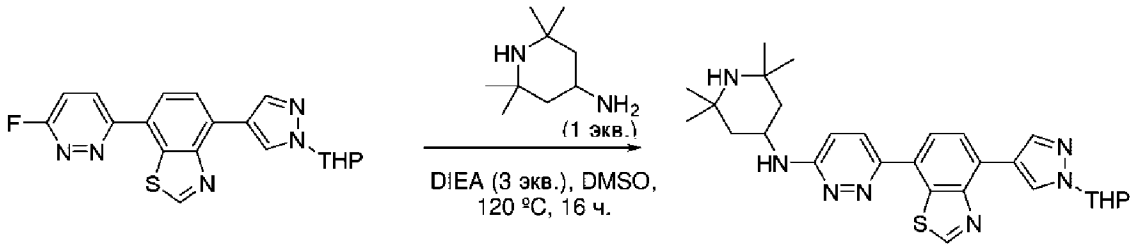
Синтез соединения 186



Смесь 6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (70,00 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и метанола (2,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением 6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (10 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,46 (dt, *J*=7,9, 6,0 Гц, 1H), 1,93 (dd, *J*=12,3, 3,7 Гц, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,07 (t, *J*=12,1 Гц, 2H).

Пример 47. Синтез соединения 231

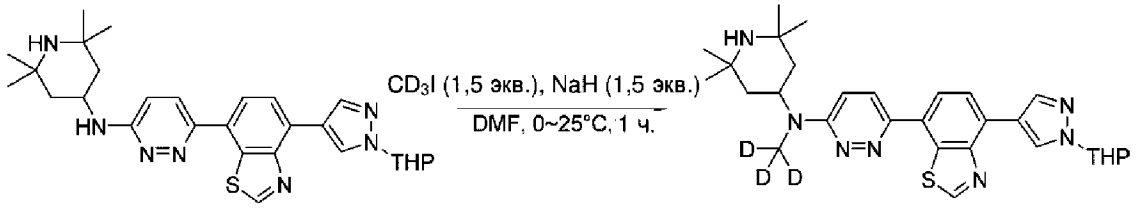
Синтез промежуточного соединения B140



B140

Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (600 мг, 1,542 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (240,91 мг, 1,542 ммоль, 1 экв.) и DIEA (597,71 мг, 4,626 ммоль, 3 экв.) в DMSO (5,88 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между этилацетатом и водой и экстрагировали этилацетатом (1×30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью DMSO (3×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (416 мг, 52,13%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 518 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B141

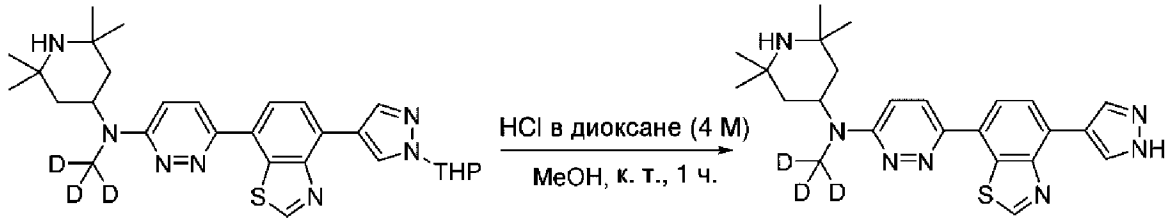


B140 **B141**

Раствор 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-

тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (60 мг, 0,114 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (1 мл, 12,922 ммоль, 113,77 экв.) обрабатывали с помощью NaH (4,09 мг, 0,171 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. По каплям добавляли CD_3I (24,70 мг, 0,171 ммоль, 1,5 экв.) при температуре от 0 до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом (1×30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью DMF (3×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2H3)метил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (22 мг, 36,22%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 535 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 231

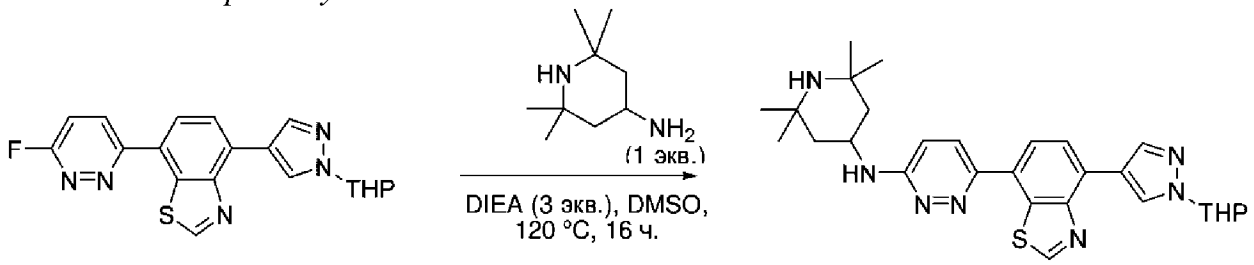


B141 **231**

Смесь N-(2H3)метил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (80 мг, 0,150 ммоль, 1,00 экв.), метанола (1 мл) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (4 М, 1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 2) с получением N-(2H3)метил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (8,2 мг, 11,91%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 451 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 1,56 (dd, *J*=12,4, 3,6 Гц, 1H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,27 (d, *J*=11,1 Гц, 7H), 1,11 (s, 6H), 0,07 (s, 1H).

Пример 48. Синтез соединения 225

Синтез промежуточного соединения B142

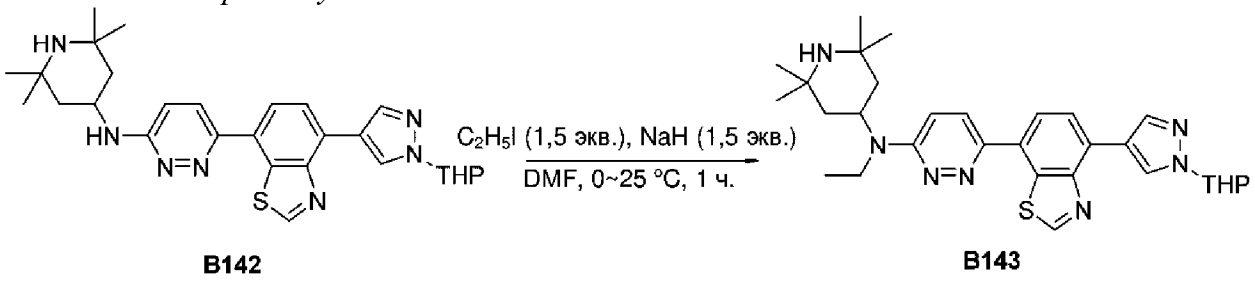


B142

Раствор 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (600 мг, 1,542 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (240,91 мг, 1,542

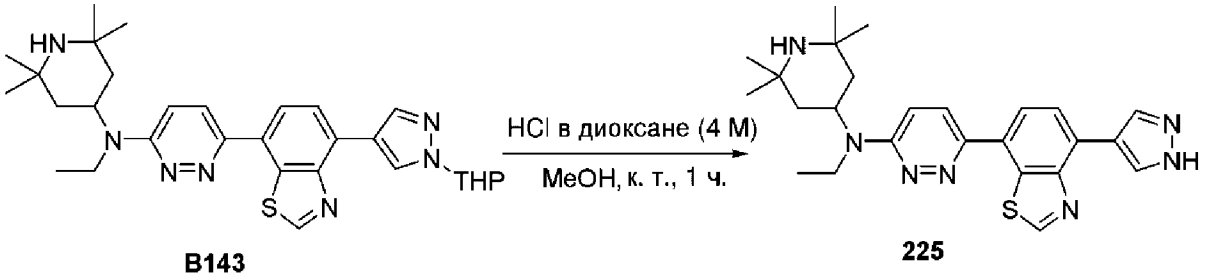
ммоль, 1 экв.) и DIEA (597,71 мг, 4,626 ммоль, 3 экв.) в DMSO (6,00 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (416 мг, 52,13%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 518 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B143



Раствор 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (60 мг, 0,116 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (0,60 мл) обрабатывали с помощью NaH (4,17 мг, 0,174 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли йодэтан (27,11 мг, 0,174 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-этил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (27 мг, 42,69%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 546 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 225

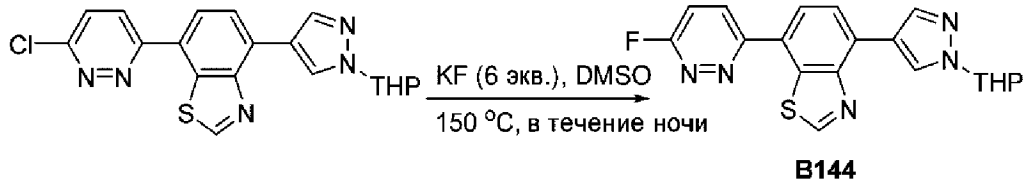


Смесь N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-этил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-амина (27 мг, 0,052 ммоль, 1,00 экв.), метанола (1 мл) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8,

градиент 1, градиент 2) с получением N-этил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (3,1 мг, 12,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 462 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,56 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,61 (d, *J*=11,0 Гц, 2H), 1,45 (t, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,19 (t, *J*=6,9 Гц, 3H), 1,11 (s, 6H).

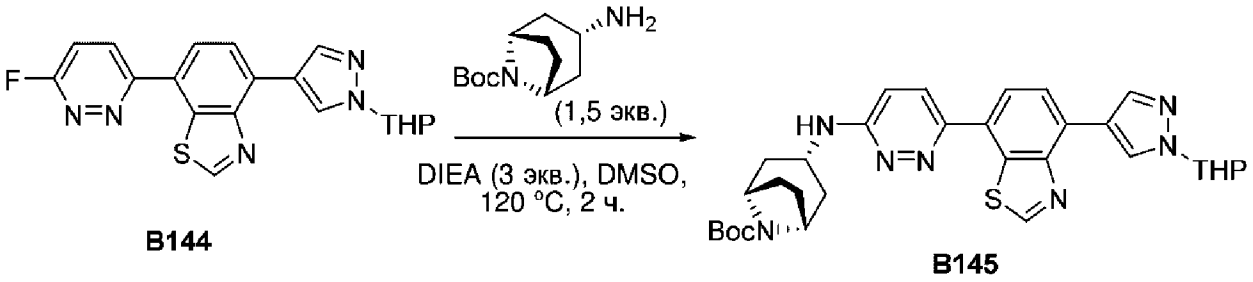
Пример 49. Синтез соединения 202

Синтез промежуточного соединения B144



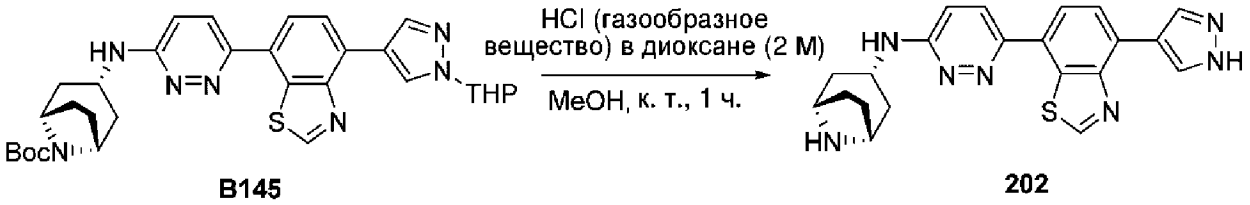
Смесь 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (1,80 г, 4,524 ммоль, 1,00 экв.) и KF (1,58 г, 0,027 ммоль, 6 экв.) в DMSO (6,00 мл, 84,471 ммоль, 18,67 экв.) перемешивали в течение 8 ч. при 150°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (1,3 г, 75,34%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 382 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B145



Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (800,00 мг, 2,097 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо-)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (712,02 мг, 3,146 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (813,21 мг, 6,292 ммоль, 3 экв.) в DMSO (5,00 мл, 63,989 ммоль, 33,56 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,3 г, 105,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 588 $[M+H]^+$.

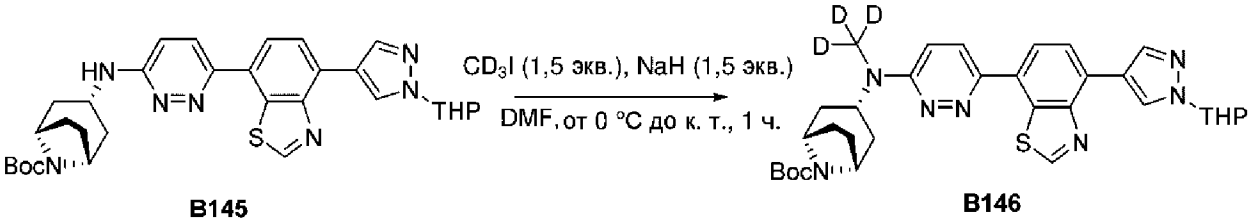
Синтез соединения 202



Смесь трет-бутил(экзо-)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100,00 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (3,00 мл) и метанола (3,00 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением (экзо-)-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (17,0 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,12 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,35 (dt, *J*=11,4, 6,0 Гц, 1H), 1,96 (dt, *J*=12,7, 3,8 Гц, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H).

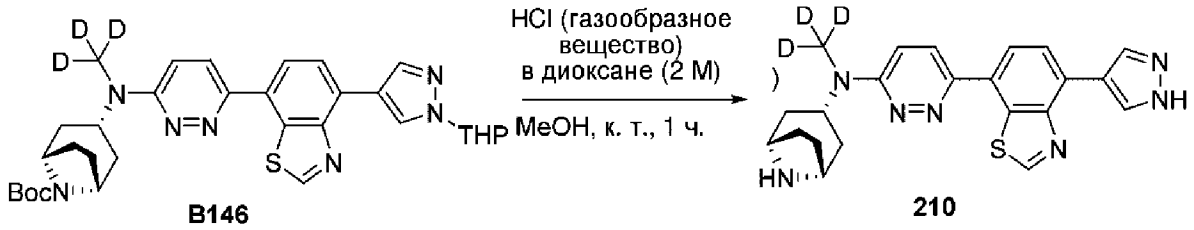
Пример 50. Синтез соединения 210

Синтез промежуточного соединения B146



В раствор трет-бутил-(экзо-)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150,00 мг, 0,255 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 3 мг) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CD_3I (55,49 мг, 0,383 ммоль, 1,5 экв.), и обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-3-[(D3)метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 64,79%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 605 $[M+H]^+$.

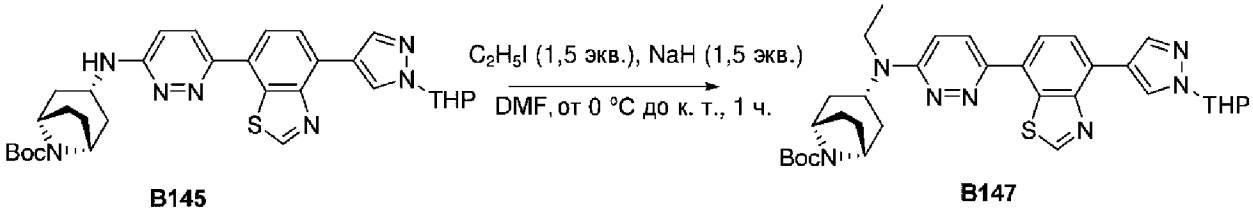
Синтез соединения 210



Смесь трет-бутил-(экзо-)-3-[(D3)метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и метанола (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением (экзо-)-N-(D3)метил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (19,6 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,24 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,83 (dd, *J*=12,2, 3,0 Гц, 2H), 1,77 (s, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H).

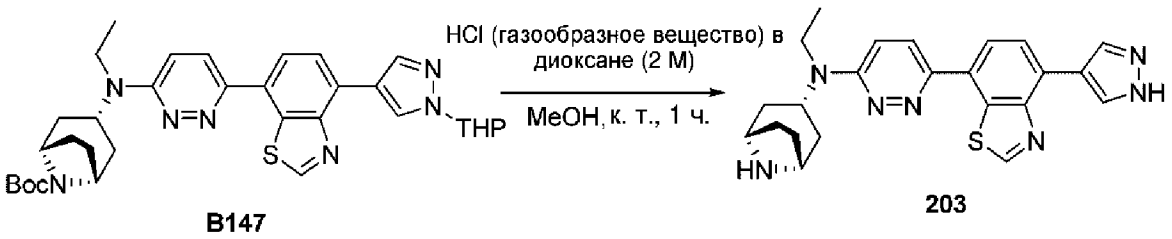
Пример 51. Синтез соединения 203

Синтез промежуточного соединения B147



В раствор трет-бутил-(экзо-)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150,00 мг, 0,255 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 3 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли C_2H_5I (65,08 мг, 0,383 ммоль, 1,5 экв.) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-3-[этил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 63,63%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 616 $[M+H]^+$.

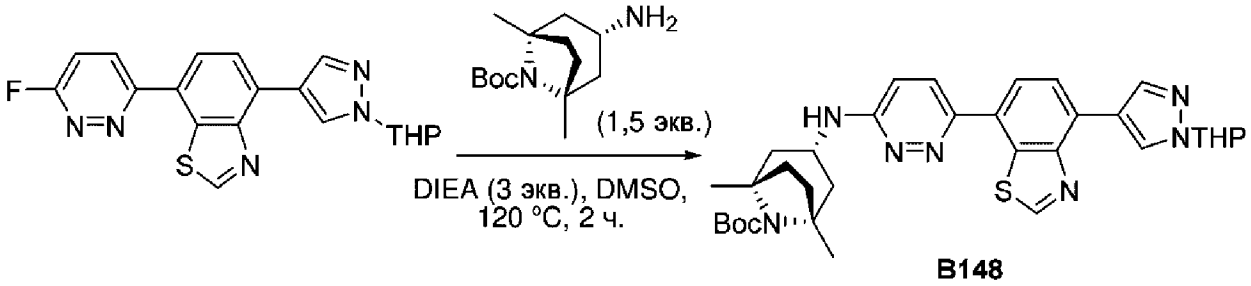
Синтез соединения 203



Смесь трет-бутил-(экзо-)-3-[этил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100,00 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (3,00 мл) и метанола (3,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением (экзо-)-N-этил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина, 6 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,21 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,53 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,16 (t, *J*=6,9 Гц, 3H).

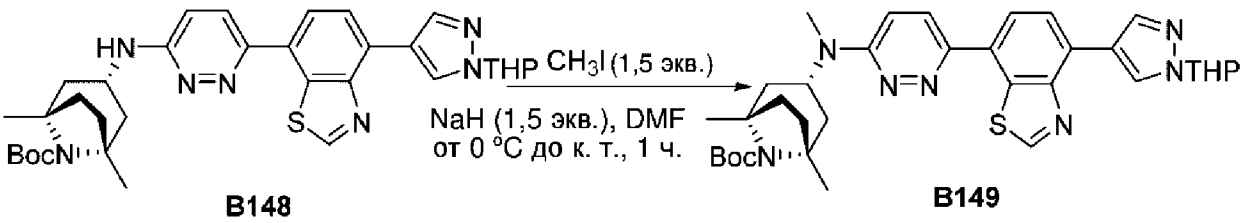
Пример 52. Синтез соединения 204

Синтез промежуточного соединения B148



Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (60,00 мг, 0,157 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо-)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (53,40 мг, 0,236 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (60,99 мг, 0,472 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (3,00 мл, 38,396 ммоль, 268,50 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 64,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 588 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B149



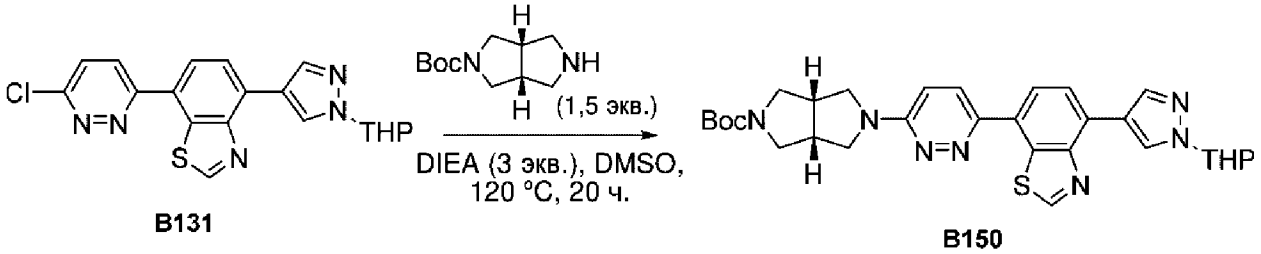
В раствор трет-бутил-(экзо-)-1,5-диметил-3-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,00 мг, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 3 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CH_3I (5,00 мг, 1,50 экв.), и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл) с получением трет-бутил-(экзо-)-1,5-диметил-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (41 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 630 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 204

Смесь трет-бутил-(экзо-)-1,5-диметил-3-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (36,00 мг), HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и метанола (2,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением (экзо-)-N,1,5-триметил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (7,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 446 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,85 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,54 (t, *J*=10,0 Гц, 6H), 1,19 (s, 6H).

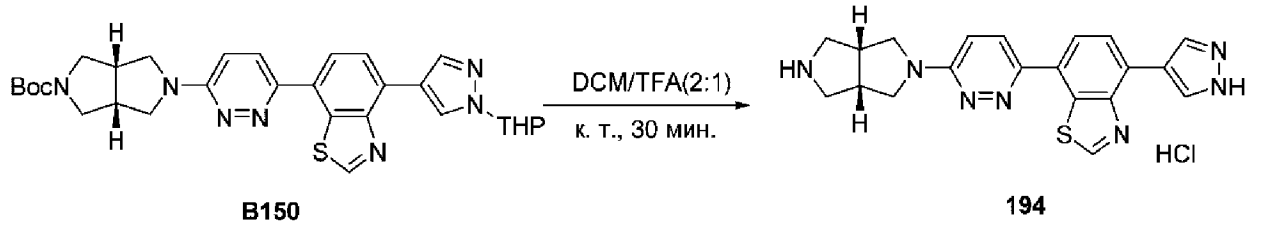
Пример 53. Синтез соединения 194

Синтез промежуточного соединения B150



Смесь 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (100 мг, 0,246 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоксилата (78,43 мг, 0,369 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (95,50 мг, 0,738 ммоль, 3 экв.) в DMSO (1 мл) перемешивали в течение 20 ч. при 120°C. Смесь охлаждали до 25°C. Полученную смесь выливали в воду (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо)-5-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоксилата (51 мг, 36,09%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 574 $[M+H]^+$.

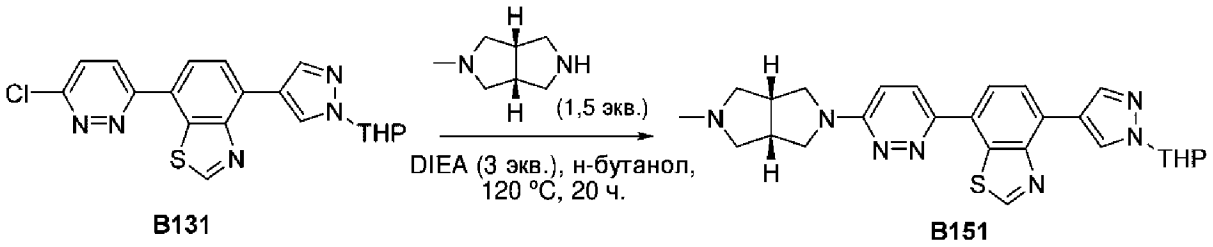
Синтез соединения 194



Раствор трет-бутил-(экзо)-5-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоксилата (51 мг, 0,087 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (1 мл) в DCM (2 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 3) с получением 7-{6-[(экзо)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]пиридазин-3-ил}-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (13,4 мг, 33,62%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):390 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,81 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,31 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,87 (dt, *J*=11,7, 5,7 Гц, 4H), 3,46 (dt, *J*=12,3, 6,1 Гц, 2H), 3,28 (m, 4H).

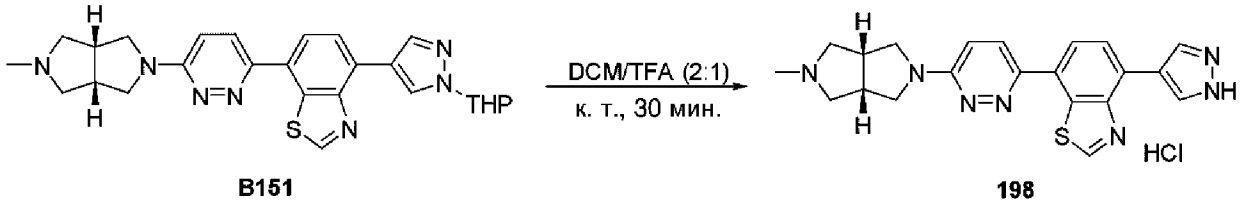
Пример 54. Синтез соединения 198

Синтез промежуточного соединения B151



Раствор 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.), (экзо)-2-метил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррола (37,30 мг, 0,295 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (76,40 мг, 0,591 ммоль, 3,00 экв.) в н-бутаноле (0,80 мл) перемешивали в течение 20 ч. при 120°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-{6-[(экзо)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]пиридазин-3-ил}-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (50 мг, 51,00%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 488 $[M+H]^+$.

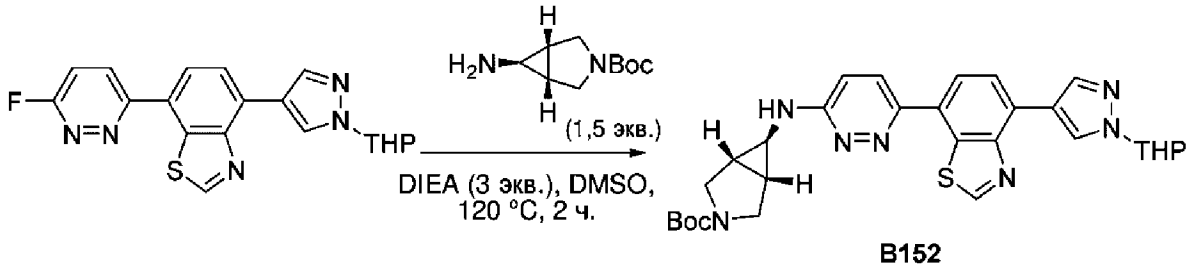
Синтез соединения 198



Раствор 7-{6-[(экзо)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]пиридазин-3-ил}-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (50 мг, 0,100 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (1 мл) в DCM (2 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 3) с получением 7-{6-[(экзо)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]пиридазин-3-ил}-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (13,4 мг, 30,07%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,45 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,83 (d, *J*=2,6 Гц, 2H), 8,76 (t, *J*=10,9 Гц, 1H), 8,27 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J*=8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,92 (dd, *J*=14,7, 9,9 Гц, 1H), 4,16-4,04 (m, 5H), 3,85 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,08 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H).

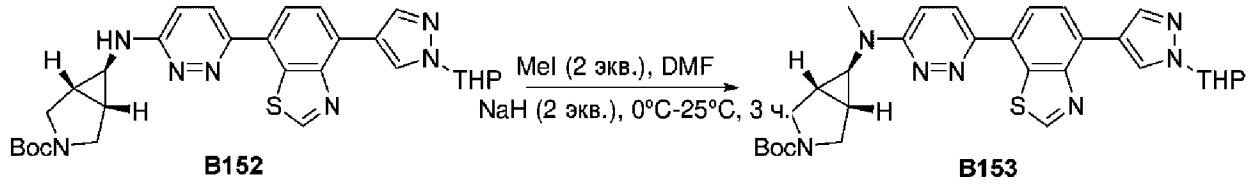
Пример 55. Синтез соединения 205

Синтез промежуточного соединения B152



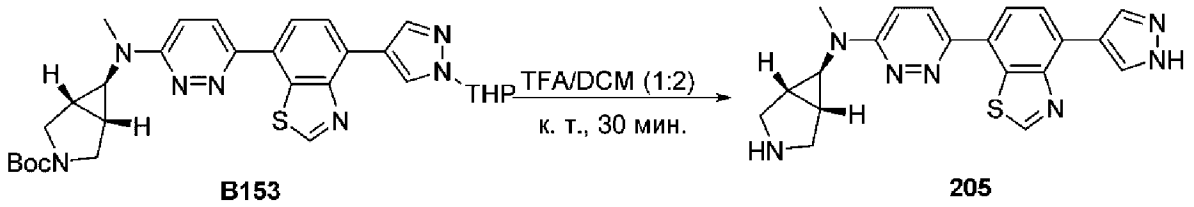
Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (200,00 мг, 0,524 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо-)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (155,94 мг, 0,787 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (203,30 мг, 1,573 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (10,00 мл, 140,786 ммоль, 268,50 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-6-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (260 мг, 88,60%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 560 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B153



В раствор трет-бутил-(экзо-)-6-[(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (10,00 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 3 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли CH_3I (3,80 мг, 0,027 ммоль, 1,5 экв.), и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо-)-6-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (200 мг, 83,03%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 574 $[M+H]^+$.

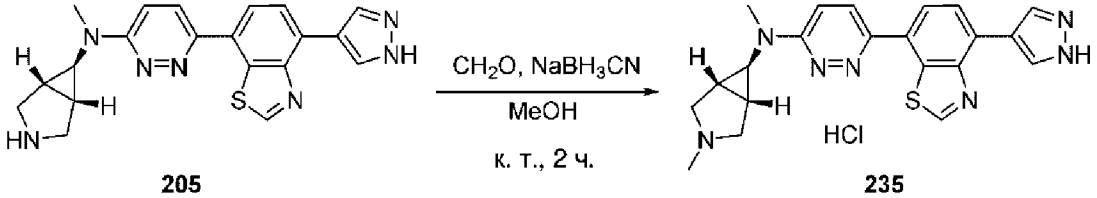
Синтез соединения 205



Смесь трет-бутил-(экзо-)-6-[метил(6-[4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (180,00 мг), TFA (1,00 мл) и DCM (5,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением (экзо-)-N-метил-N-[6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (10 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 390 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,86 (brs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,24 (d, J=9,6Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,14 (d, J=10,8Hz, 2H), 2,85 (d, J=10,8Hz, 2H), 2,565 (s, 1H), 1,78 (s, 2H).

Пример 56. Синтез соединения 235

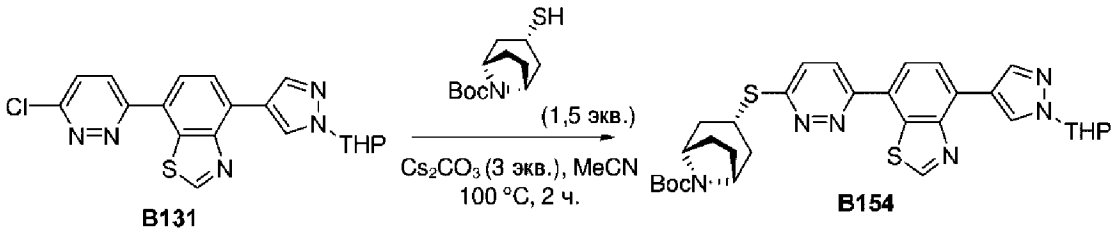
Синтез соединения 235



В смесь (экзо)-N-метил-N-{6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (80 мг, 0,205 ммоль, 1,00 экв.), CH_2O (0,5 мл) и метанола (2 мл, 49,398 ммоль, 240,49 экв.) добавляли частями $NaBH_3CN$ (10 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм), затем посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 1, градиент 4) с получением (экзо)-N,3-диметил-N-{6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амина гидрохлорида (2 мг, 2,21%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 440 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 3,89 (dd, *J*=11,5, 5,1 Гц, 2H), 3,41 (t, *J*=9,2 Гц, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (d, *J*=4,5 Гц, 3H), 2,29 (s, 2H).

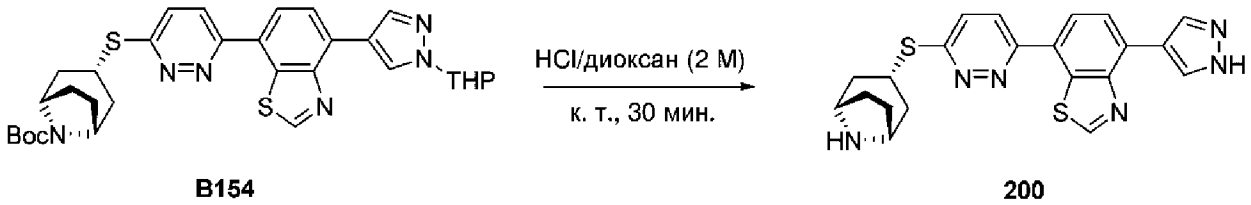
Пример 57. Синтез соединения 200

Синтез промежуточного соединения B154



Смесь 7-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо)-3-сульфанил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (71,93 мг, 0,295 ммоль, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (76,40 мг, 0,591 ммоль, 3 экв.) в ацетонитриле (0,8 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(экзо)-3-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)сульфанил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 49,34%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 605 $[M+H]^+$.

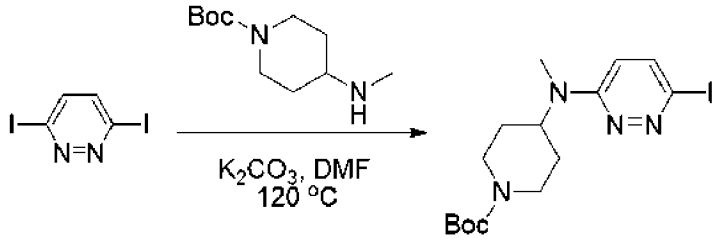
Синтез соединения 200



Смесь трет-бутил-(экзо)-3-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)сульфанил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,081 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (0,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 5) с получением 7-{6-[(экзо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илсульфанил]пиридазин-3-ил}-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола (14,2 мг, 40,76%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 421 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,48 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,66 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,06 (q, *J*=3,6 Гц, 2H), 2,75 (ddd, *J*=16,1, 7,3, 3,4 Гц, 2H), 2,26 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,17-2,05 (m, 4H).

Пример 58. Синтез соединения 242

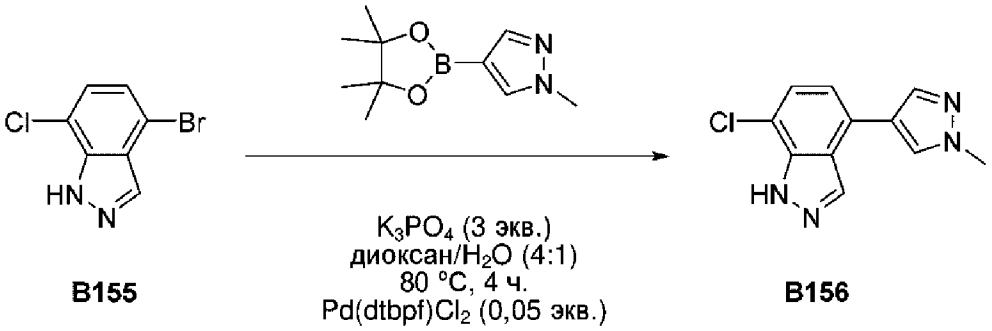
Синтез промежуточного соединения B155



B155

Смесь 3,6-дийодпиридазина (1,00 г, 3,013 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,77 г, 3,616 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (1,25 г, 9,039 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-100%) с получением трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 39,67%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 419 $[M+H]^+$.

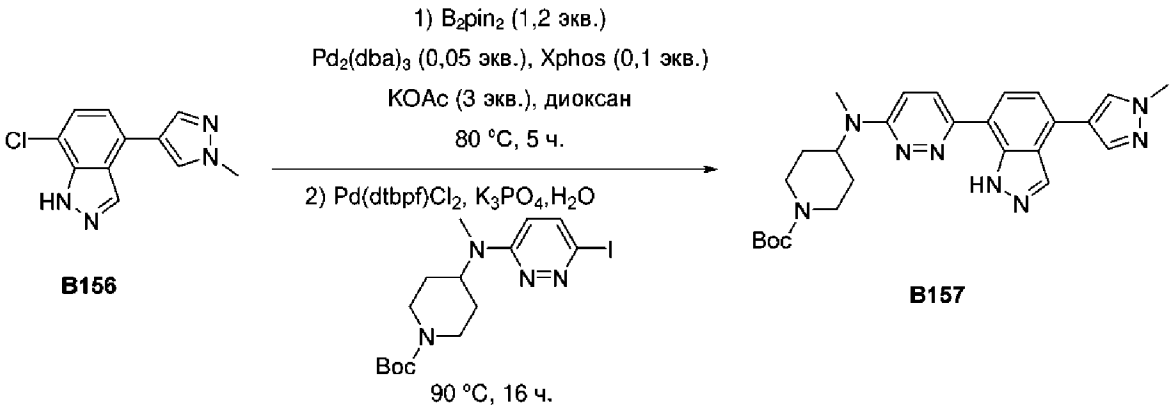
Синтез промежуточного соединения B156



B155 **B156**

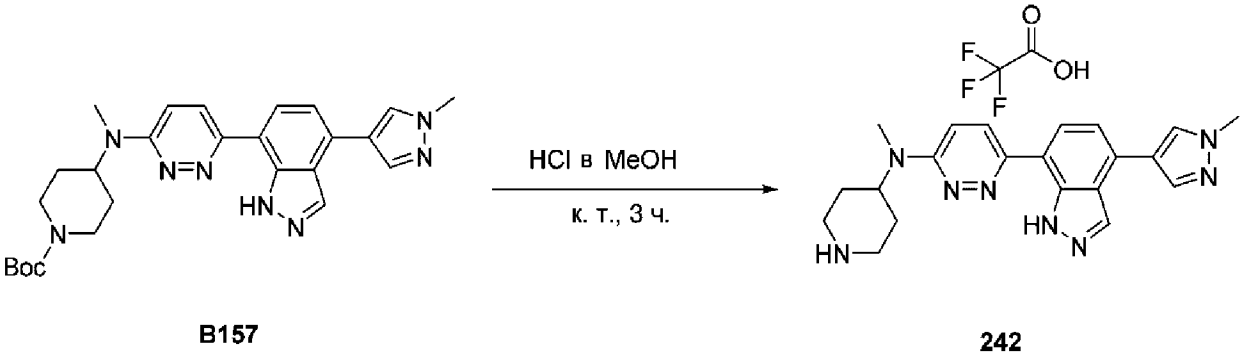
В раствор 4-бром-7-хлор-1H-индазола (3,10 г, 13,392 ммоль, 1 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (3,34 г, 16,070 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (32 мл) и H_2O (8 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0,48 г, 0,738 ммоль, 0,0551 экв.) и K_3PO_4 (8,53 г, 40,176 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×60 мл) и солевым раствором (1×60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (20/1) с получением 7-хлор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (2,1 г, 67,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 233 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B157



В смесь 7-хлор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (50 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (65 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли Xphos (10 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (63 мг, 0,645 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (64 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.), Pd(dtbpf)Cl_2 (10 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (98 мг, 0,462 ммоль, 3 экв.) и воду (40 мкл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при 80° C, затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×60 мл) и солевым раствором (1×60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (20/1) с получением трет-бутил-4-[метил({6-[4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил})амино]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 79,62%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 489 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 242

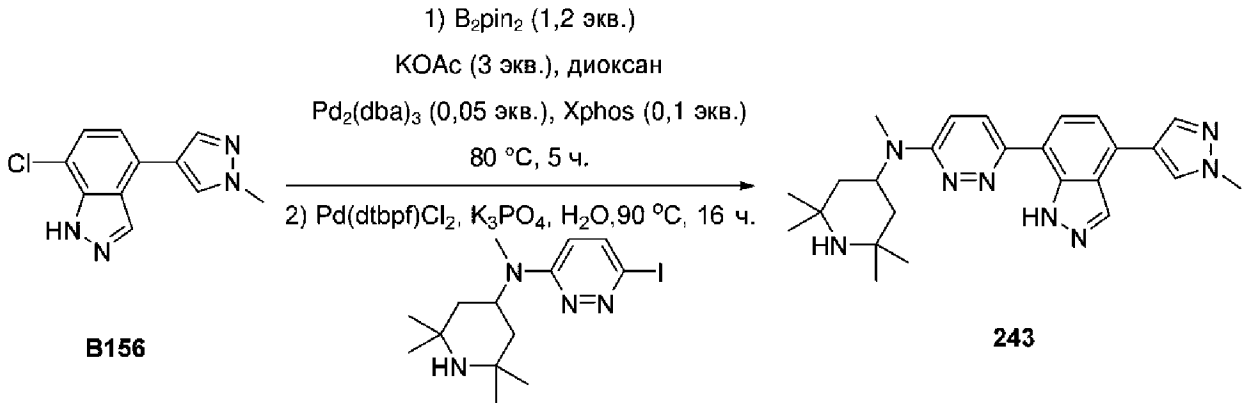


Смесь трет-бутил-4-[метил({6-[4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил})амино]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг) и HCl (газ.) в MeOH (1 мл) перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 9, градиент 1) с получением N-метил-6-[4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]-N-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-

амин;трифторуксусной кислоты (23 мг, 37,27%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=9,3 Гц, 2H), 8,29 (d, *J*=9,8 Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,11 (q, *J*=11,9 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H).

Пример 59. Синтез соединения 243

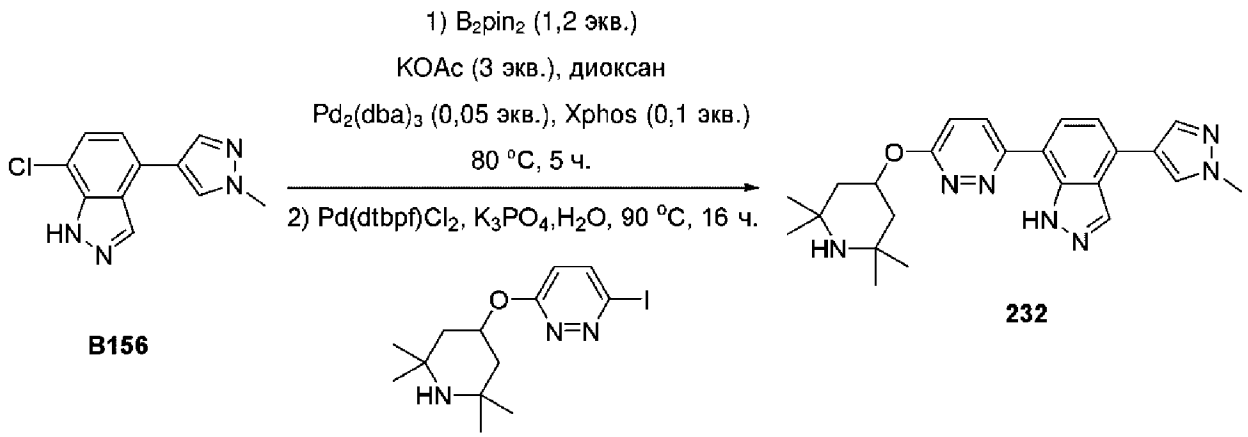
Синтез соединения 243



В смесь 7-хлор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (50 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (65 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли Xphos (10 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (63 мг, 0,645 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (58 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (10 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (98 мг, 0,462 ммоль, 3 экв.) и H_2O (40 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×60 мл) и солевым раствором (1×60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 10 градиент 1) с получением N-метил-6-[4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин;трифторуксусной кислоты (10,2 мг, 11,84%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 445 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (Br, 1H), 8,75 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 8,50 (d, *J*=11,4 Гц, 2H), 8,27 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,5, 4,3 Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,45 (s, 6H).

Пример 60. Синтез соединения 232

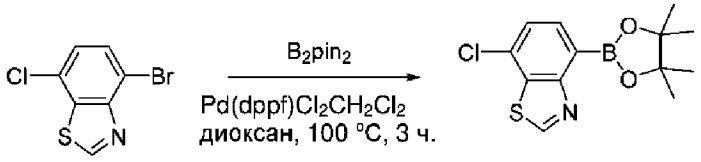
Синтез соединения 232



В смесь 7-хлор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (50 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (65 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли Xphos (10 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (63 мг, 0,645 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин (55 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (10 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (98 мг, 0,462 ммоль, 3 экв.) и H_2O (40 мкл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×60 мл) и солевым раствором (1×60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 11, градиент 1) с получением 4-(1-метилпиразол-4-ил)-7-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-1H-индазола (12,9 мг, 19,38%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 8,40 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 5,79 (tt, *J*=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,13 (dd, *J*=12,0, 4,1 Гц, 2H), 1,36-1,18 (m, 9H), 1,13 (s, 6H).

Пример 61. Синтез соединений 174-179, 233 и 234

Синтез промежуточного соединения B158

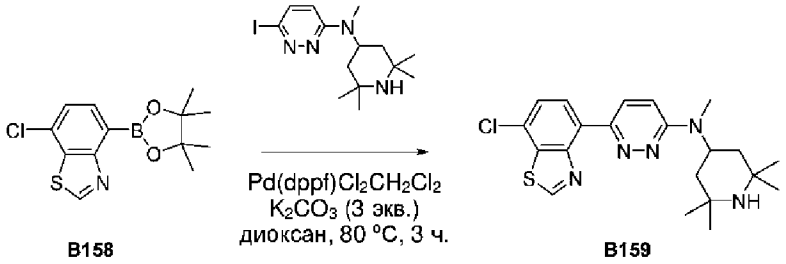


B158

В смесь 4-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (5 г, 20,11 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)дибора (6,13 г, 24,14 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл, 567,5 ммоль, 28,2 экв.) добавляли KOAc (5,92 г, 60,35 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,82 г, 1,006 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (3×30 мл). Фильтрат

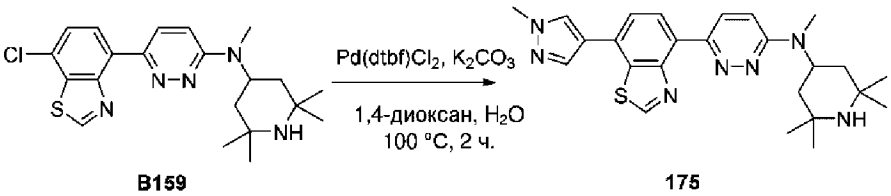
концентрировали с получением 7-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (5 г, 84,1%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 296 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B159



В раствор 7-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (4,5 г, 15,24 ммоль, 1,0 экв.) и 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (6,84 г, 18,26 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл, 454,0 ммоль, 29,82 экв.) и H_2O (10 мл, 555,08 ммоль, 36,46 экв.) добавляли K_2CO_3 (6,31 г, 45,67 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,62 г, 0,761 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью (DCM/MeOH=9/1) с получением 6-(7-хлор-1,3-бензотиазол-4-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (2,1 г, 33,1%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$.

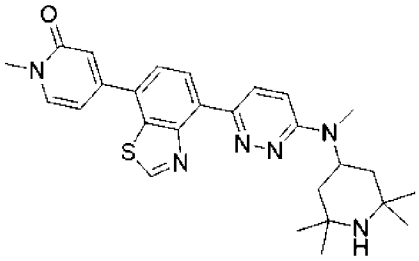
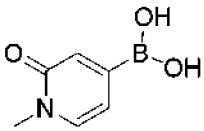
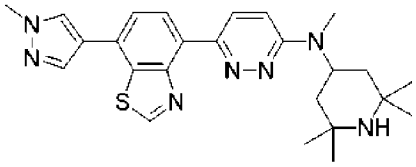
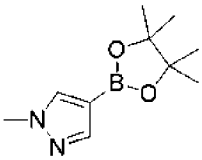
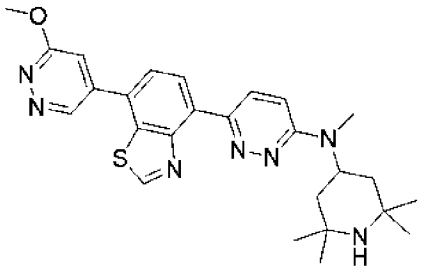
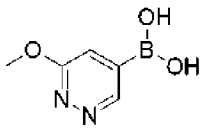
Синтез соединения 175



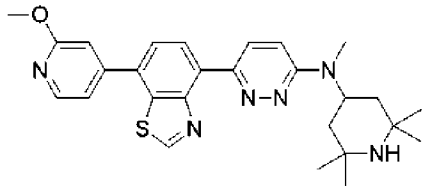
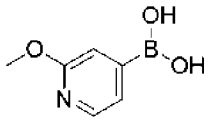
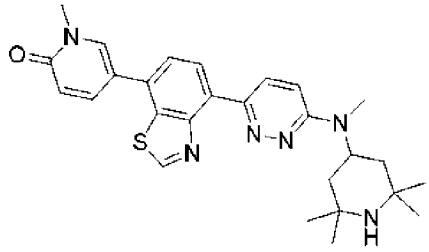
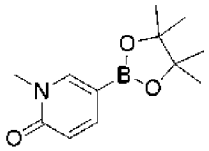
В раствор 6-(7-хлор-1,3-бензотиазол-4-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (70 мг, 0,168 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (38,51 мг, 0,185 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (69,77 мг, 0,504 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (11,1 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 8) с получением N-метил-6-[7-(1-метилпиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (7,2 мг, 9,27%) в виде твердого вещества.

Соединения 174, 176-179, 233 и 234 получали в соответствии с той же процедурой, указанной в данном примере 61 и в общем описанной схемой C. В таблице 3 ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

Таблица 3. Промежуточные соединения и данные о характеристиках для соединений, полученных в соответствии с протоколом в примере 61 и общей схемой C

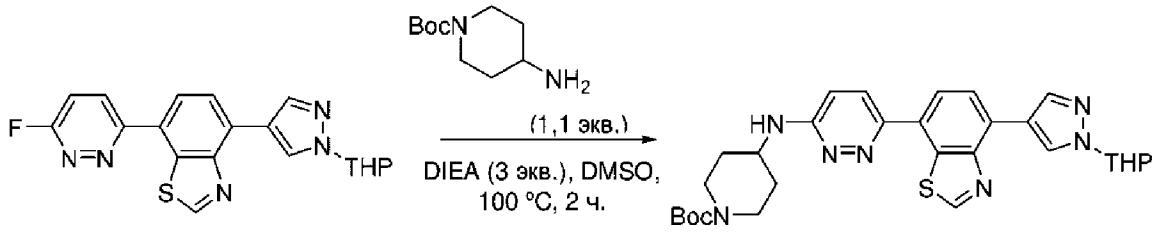
Структура соединения	B-LG[1]	LCMS (ESI, *масса/заряд*) $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ
 **174**		489	9,57 (s, 1H), 8,46 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,34 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,63 (dd, *J*=7,0, 2,1 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,56 (dd, *J*=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
 **175**		462	9,57 (s, 1H), 8,46 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,36 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 8,27 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,55 (dd, *J*=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
		489	9,61 (s, 1H), 9,36 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,47 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,61 (d,

233			*J*=1,9 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (dd, *J*=12,1, 3,7 Гц, 2H), 1,47 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,24 (s, 1H), 1,10 (s, 6H)
234		475	13,2-13,5(s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,45 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=1,9 Гц, 2H), 5,16 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (dd, *J*=12,1, 3,7 Гц, 2H), 1,47 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
176		462	12,94 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,45 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,26 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (dd, *J*=12,1, 3,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
179		475	9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,33 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 3,01

			(s, 3H), 1,61 (dd, *J*=12,2, 3,6 Гц, 2H), 1,49 (t, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)
 **177**		489	9,58 (d, *J*=3,7 Гц, 1H), 8,47 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, *J*=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,56 (dd, *J*=12,1, 3,7 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,27 (d, *J*=4,2 Гц, 6H), 1,10 (d, *J*=2,8 Гц, 6H)
 **178**		489	9,56 (s, 1H), 8,46 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,55 (dd, *J*=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,48 (d, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)

Пример 62. Синтез соединения 283

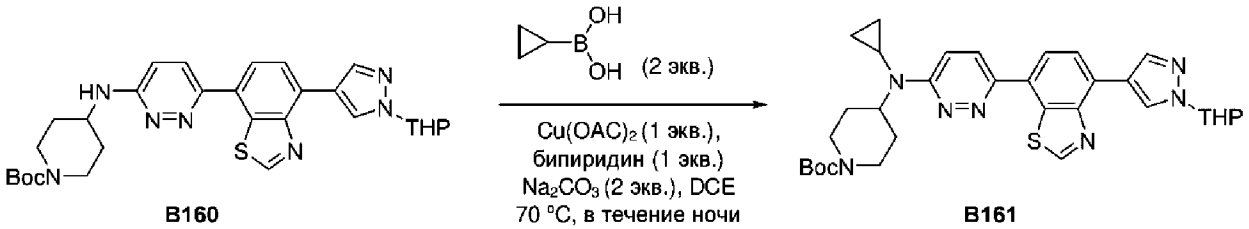
Синтез промежуточного соединения B160



B160

Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил) пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (730,00 мг, 1,9 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (421,64 мг, 2,1 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (742,06 мг, 5,7 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (22,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20,0 мл). Образовавшийся осадок и твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой (2×20,0 мл) с получением трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (750,00 мг, 69,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 562 $[M+H]^+$.

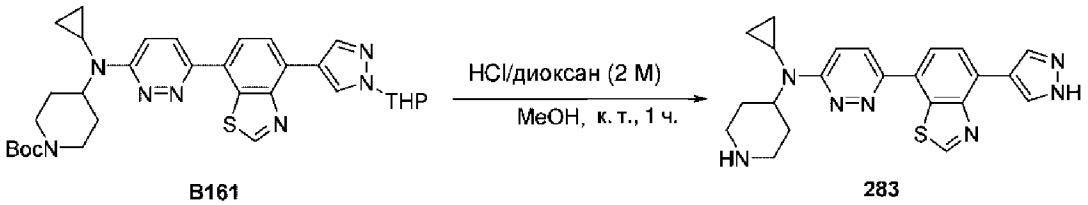
Синтез промежуточного соединения B161



B160 **B161**

Смесь трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (700,00 мг, 1,2 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновой кислоты (214,10 мг, 2,4 ммоль, 2,00 экв.), бипиридила (194,64 мг, 1,2 ммоль, 1,00 экв.), $Cu(OAc)_2$ (226,35 мг, 1,2 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (264,16 мг, 2,4 ммоль, 2,00 экв.) в DCE (35,0 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере кислорода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали с помощью EA (2×50,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением трет-бутил-4-[циклопропил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (150,00 мг, 20,0%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 602 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 283

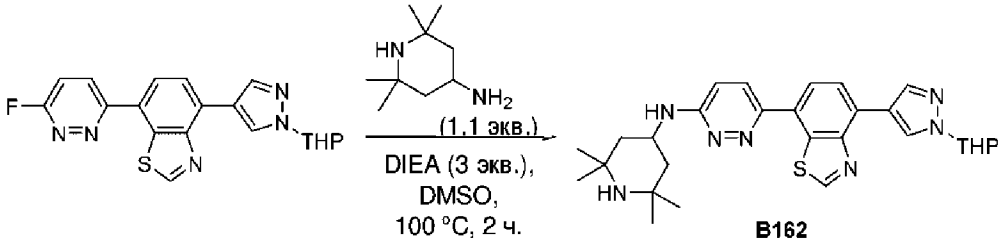


B161 **283**

Раствор трет-бутил-4-[циклопропил(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (135 мг, 0,2 ммоль, 1,00 экв.), и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (1,35 мл), и метанола (4,05 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 3) с получением N-циклопропил-N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]пиридазин-3-амина (41,70 мг, 43,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 418 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,31 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 4,57 (tt, *J*=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,05 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 1,98 (qd, *J*=12,1, 4,0 Гц, 2H), 1,82 (d, *J*=11,8 Гц, 2H), 1,01 (dd, *J*=7,1, 5,0 Гц, 2H), 0,68 (p, *J*=4,6 Гц, 2H).

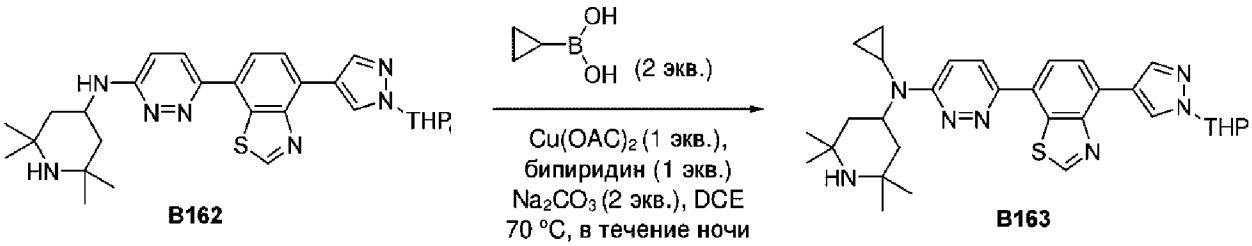
Пример 63. Синтез соединения 284

Синтез промежуточного соединения B162



Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (300,00 мг, 0,7 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (135,20 мг, 0,8 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (304,95 мг, 2,3 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (9,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20,0 мл). Образовавшийся осадок и твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой (2×20,0 мл). Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (395,00 мг, 97,0%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 518 $[M+H]^+$.

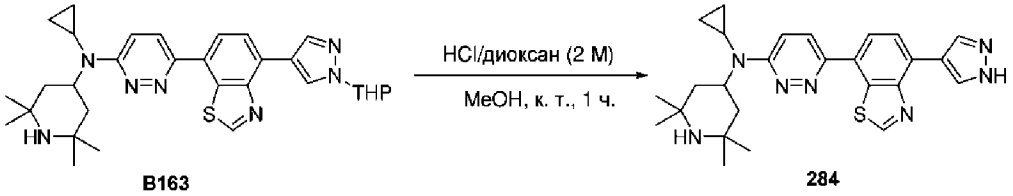
Синтез промежуточного соединения B163



Смесь 6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (520,00 мг, 1,0 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновой кислоты (172,56 мг, 2,0 ммоль, 2,00 экв.), бипиридила (156,88 мг, 1,0 ммоль, 1,00 экв.), $Cu(OAc)_2$ (182,44 мг, 1,0 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (212,92 мг, 2,0

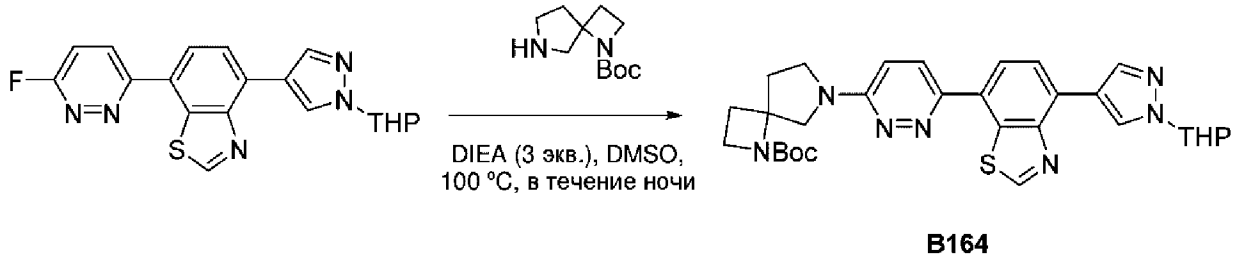
ммоль, 2,00 экв.) в DCE (26,0 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере кислорода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением N-циклопропил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (158,00 мг, 28,2%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 558 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 284



Смесь N-циклопропил-6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (150,00 мг, 0,2 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC (условия 1, градиент 1) с получением N-циклопропил-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазол-7-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (14,50 мг, 11,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 474 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,3 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,01 (d, *J*=6,1 Гц, 2H), 0,65 (s, 2H).

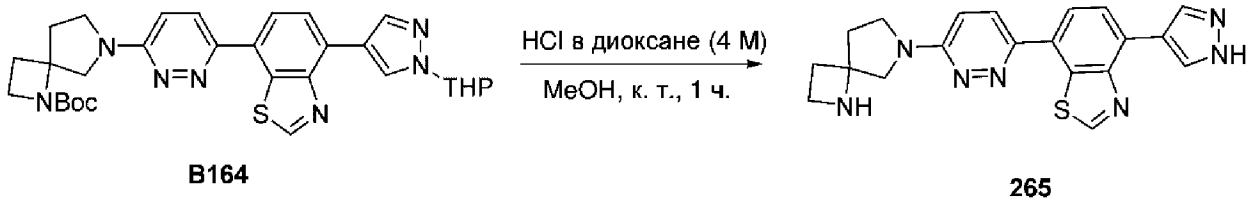
Пример 64. Синтез соединений 215, 226-228, 265, 266, 276, 277 и 285-289*Синтез промежуточного соединения B164*



Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазола (130 мг, 0,334 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (78,00 мг, 0,367 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (129,50 мг, 1,002 ммоль, 3 экв.) в DMSO (1,3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20 мл). Образовавшийся осадок и твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой (2×20 мл). Полученную смесь

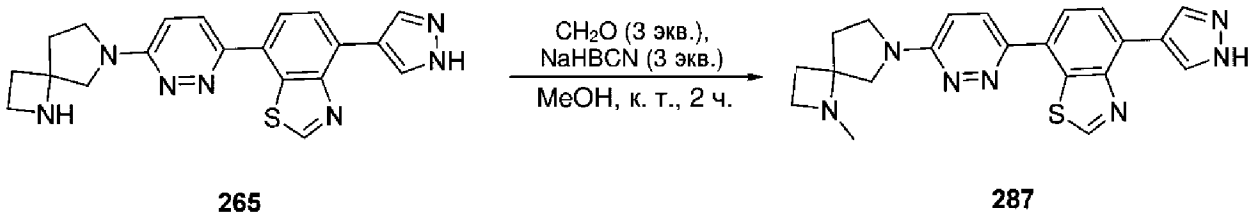
концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-6-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (120 мг, 61,37%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 574 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 265



Смесь трет-бутил-6-(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-7-ил}пиридазин-3-ил)-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (30 мг, 0,051 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (0,25 мл) в метаноле (0,90 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 9) с получением 7-(6-{1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола (6,8 мг, 33,41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 390 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 287

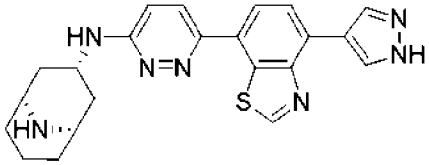
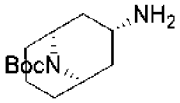
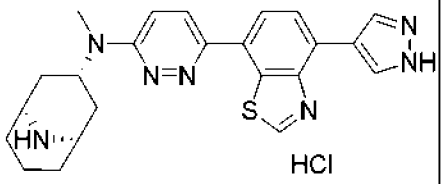
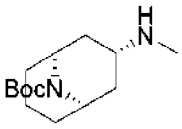
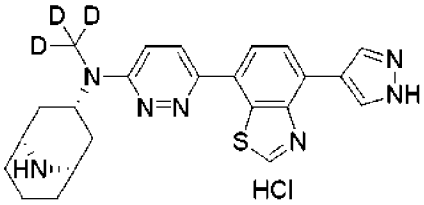
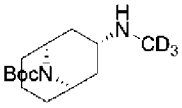


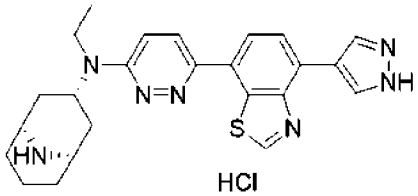
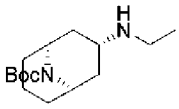
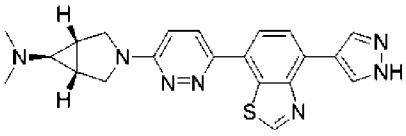
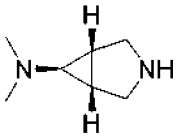
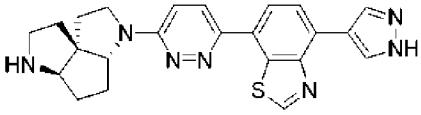
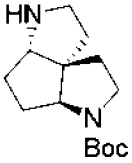
В перемешиваемую смесь 7-(6-{1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола (60 мг, 0,151 ммоль, 1,00 экв.) и формальдегида (34,00 мг, 0,453 ммоль, 3,00 экв.) в метаноле (1,2 мл) при комнатной температуре добавляли частями $NaBH_3CN$ (28,46 мг, 0,453 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 4) с получением 7-(6-{1-метил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензотиазола (12,2 мг, 18,85%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$.

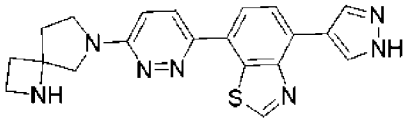
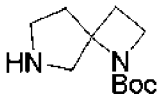
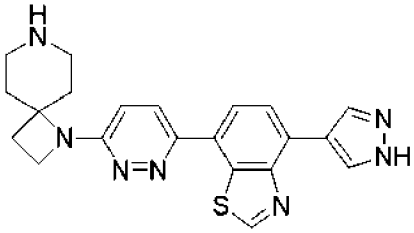
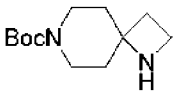
Соединения 215, 226-228, 266, 276, 277, 285, 286, 288 и 289 получали в соответствии с той же процедурой, указанной в данном примере XX и в общем описанной схемой D. В таблице 4 ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

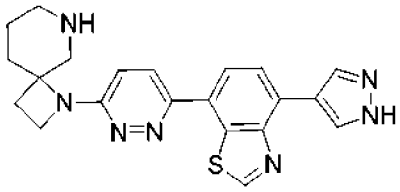
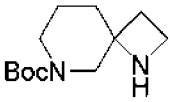
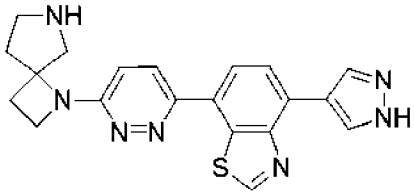
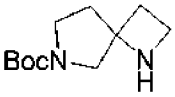
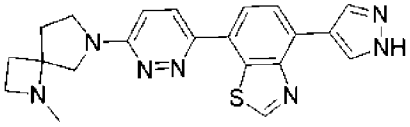
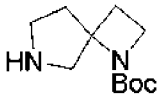
Таблица 4. Промежуточные соединения и данные о характеристиках для соединений, полученных в соответствии с протоколом в примере 64 и общей схемой D

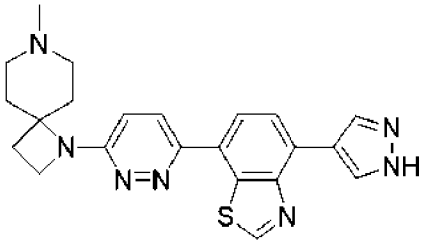
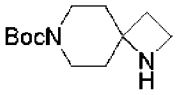
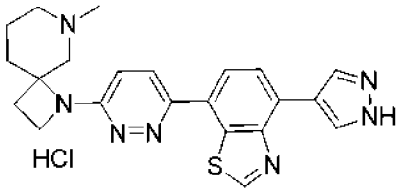
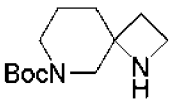
Структура соединения	Реагент для	LCMS (ESI,	1H ЯМР (400 МГц,

	реакции сочетания	*масса/заряд*) [M+H]+	DMSO-d6) δ
 **215**		418	9,42 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,03 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,90 (tt, *J*=11,8, 5,9 Гц, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,12 (dd, *J*=13,0, 6,0 Гц, 2H), 1,99 (dp, *J*=19,7, 6,7 Гц, 1H), 1,85 (tt, *J*=11,6, 5,4 Гц, 2H), 1,68 (td, *J*=12,2, 5,5 Гц, 5H)
 **226**		432	9,97 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,04 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,29 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,75(s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,10-1,97 (m, 5H), 1,92 (d, *J*=12,3 Гц, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H)
 **227**		435	9,73 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,54 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 8,25 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,45 (dd, *J*=13,0,

			5,3 Гц, 2H), 2,07-1,90 (m, 7H), 1,75 (d, *J*=12,6 Гц, 1H)
 **228**		446	9,54 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,42 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,08-1,95 (m, 7H), 1,76 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 1,20 (t, *J*=6,9 Гц, 3H)
 **285**		404	13,08 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,80 (d, *J*=10,5 Гц, 2H), 3,57 (d, *J*=10,6 Гц, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,81 (s, 2H), 1,44 (t, *J*=2,1 Гц, 1H)
 **286**		430	12,87 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,16 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,11 (dd, *J*=5,4, 2,9 Гц, 1H), 3,90 (ddd, *J*=11,5, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 3,56 (ddd,

			J=10,8, 8,7, 6,8 Гц, 1H), 3,36 (dd, *J*=6,4, 2,6 Гц, 1H), 2,96 (dt, *J*=10,2, 6,3 Гц, 1H), 2,87 (dt, *J*=10,2, 6,7 Гц, 1H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,74 (ddt, *J*=13,2, 10,1, 6,8 Гц, 1H), 1,57 (ddt, *J*=10,1, 7,1, 3,4 Гц, 1H)
 **265**		390	13,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,27 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,76-3,59 (m, 4H), 3,43-3,3 (q, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26 (ddd, *J*=10,9, 8,5, 5,5 Гц, 1H), 2,17 (t, *J*=7,0 Гц, 2H)
 **266**		404	13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,01 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,95 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 4H), 1,76 (d, *J*=11,7 Гц, 2H)

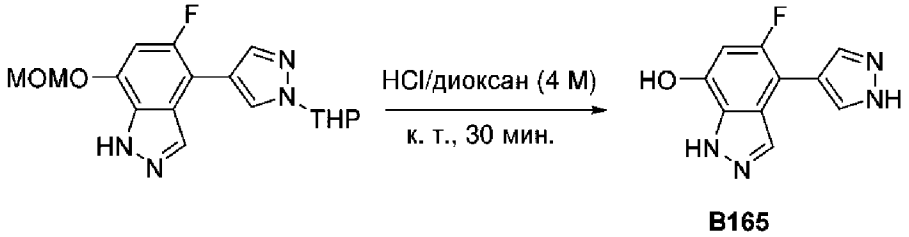
 **276**		404	13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,98 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,23 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,95 (dd, *J*=11,7, 2,2 Гц, 1H), 2,81 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,36-2,33(m, 2H), 2,19 (dt, *J*=10,9, 7,9 Гц, 1H), 1,90 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H)
 **277**		390	12,87 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,43 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,48-2,23 (m, 3H), 1,97 (ddd, *J*=12,6, 7,7, 4,1 Гц, 1H)
 **287**		404	13,08 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=9,6

			Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,67 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,56 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H)
 **289**		418	13,09 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,00 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,51- 2,50(m, 2H), 2,23-2,21 (m, 5H), 2,00 (s, 2H), 1,79 (d, *J*=12,1 Гц, 2H)
 **288**		418	10,17 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,39 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,08 (q, *J*=7,1, 6,2 Гц, 2H), 3,78 (d, *J*=10,3 Гц, 2H), 3,32 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,84 (d, *J*=4,5 Гц, 3H), 2,74 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,51-2,50(m, 1H), 2,33-2,24(m, 1H), 2,05-1,93

			(m, 2H), 1,79 (q, *J*=13,9 Гц, 1H)

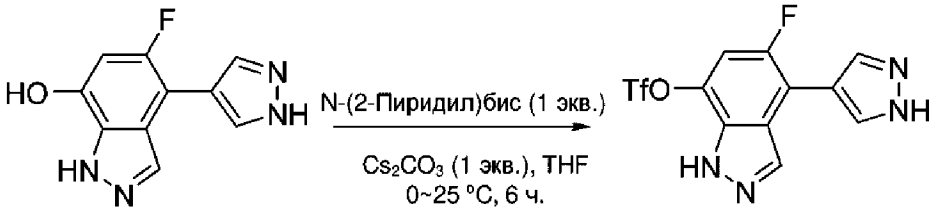
Пример 65. Синтез соединения 216

Синтез промежуточного соединения B165



Раствор 5-фтор-7-(метоксиметокси)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (800,00 мг, 2263,528 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 5% B до 35% B за 20 мин; детектор: УФ, 220 нм) с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (350 мг, 69,45%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 219 $[M+H]^+$

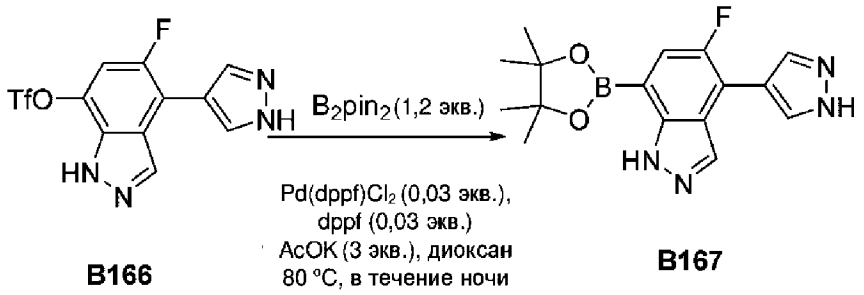
Синтез промежуточного соединения B166



B165 **B166**

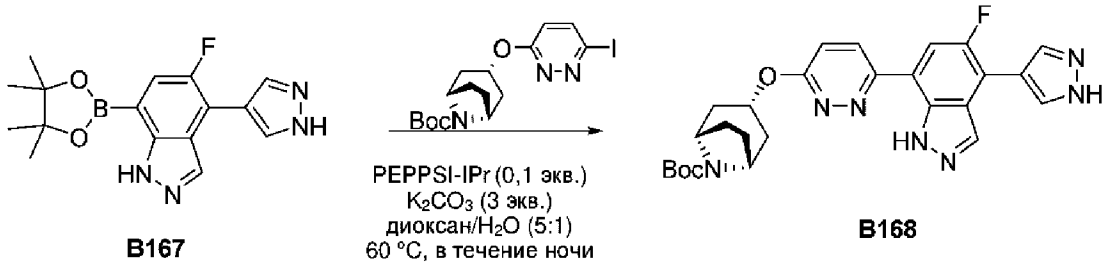
В перемешиваемую смесь 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (350,00 мг, 1,572 ммоль, 1,00 экв.) и Cs_2CO_3(512 мг, 1,572 ммоль, 1,00 экв.) в THF (12,00 мл) по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-(пиридин-2-ил)-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (563 мг, 1,572 ммоль, 1,00 экв.) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 0°C, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (300 мг, 53,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 351 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B167



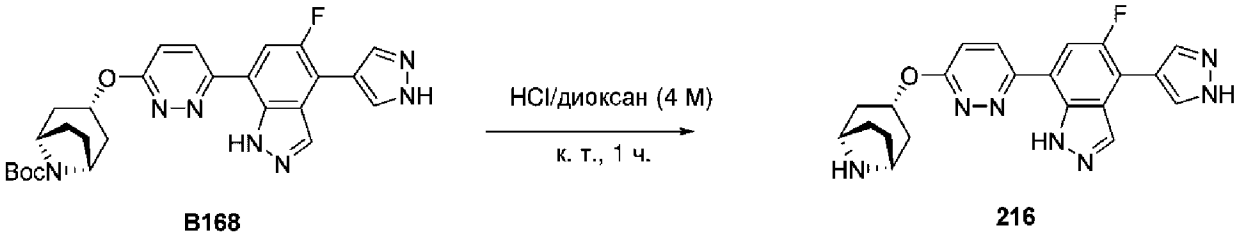
Смесь 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (300,00 мг, 0,839 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (319,74 мг, 1,259 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (68,38 мг, 0,084 ммоль, 0,10 экв.), dppf (46,37 мг, 0,084 ммоль, 0,10 экв.) и KOAc (247,14 мг, 2,518 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (15,00 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (200 мг, 71,16%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 329 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B168



Смесь 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (100,00 мг, 0,299 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(экзо)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)окси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (128,80 мг, 0,299 ммоль, 1,00 экв.), [1,3-бис[2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-ил]дихлор(3-хлорпиридин-1-ий-1-ил)палладия (20,35 мг, 0,030 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (82,55 мг, 0,598 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и H_2O (1,00 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-(экзо)-3-([6-[5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 33,12%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 506 $[M+H]^+$.

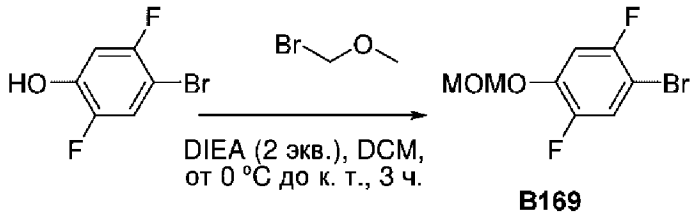
Синтез соединения 216



Раствор трет-бутил-(экзо)-3-([6-[5-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил]окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,00 мг, 0,097 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (2,50 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 7, градиент 1) с получением 7-[6-[(экзо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]пиридазин-3-ил]-5-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазола (7,3 мг, 18,41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 406 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,63 (tt, *J*=11,0, 5,8 Гц, 1H), 3,54 (d, *J*=4,4 Гц, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,73 (dd, *J*=9,7, 6,6 Гц, 4H), 1,64 (td, *J*=11,8, 2,9 Гц, 2H).

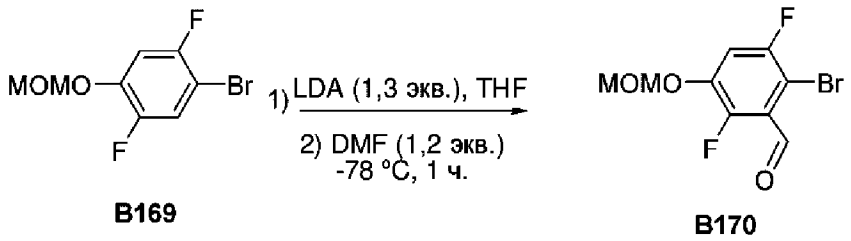
Пример 66. Синтез соединения 290

Синтез промежуточного соединения B169



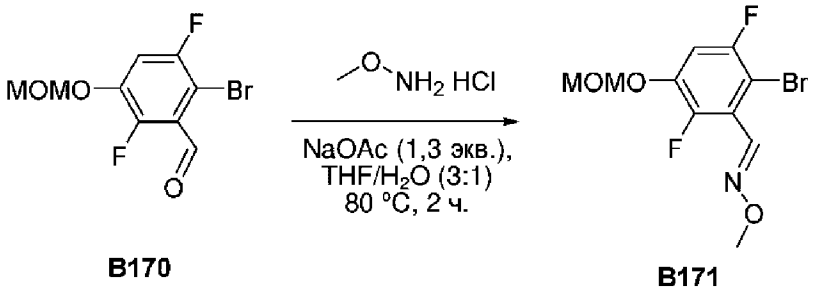
В перемешиваемый раствор 4-бром-2,5-дифторфенола (90,00 г, 430,643 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (500,00 мл) по каплям добавляли NaH (20,67 г, 861,285 ммоль, 2,00 экв.) в течение 30 мин. при 0°C. В реакционную смесь добавляли частями бромметоксиметан (80,72 г, 645,964 ммоль, 1,50 экв.) в течение 1 ч. при 25°C. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:4) с получением 1-бром-2,5-дифтор-4-(метоксиметокси)бензола (98 г, 80,94%) в виде масла.

Синтез промежуточного соединения B170



В перемешиваемый раствор 1-бром-2,5-дифтор-4-(метоксиметокси)бензола (86 г, 339,863 ммоль, 1,00 экв.) в THF (500 мл) добавляли частями LDA (40,05 г, 373,849 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C в атмосфере N_2. В реакционную смесь добавляли частями DMF (27,33 г, 373,849 ммоль, 1,1 экв.) на протяжении 1 ч. при -78°C. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (500 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1/10) с получением 2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегида (80 г, 83,75%) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B171



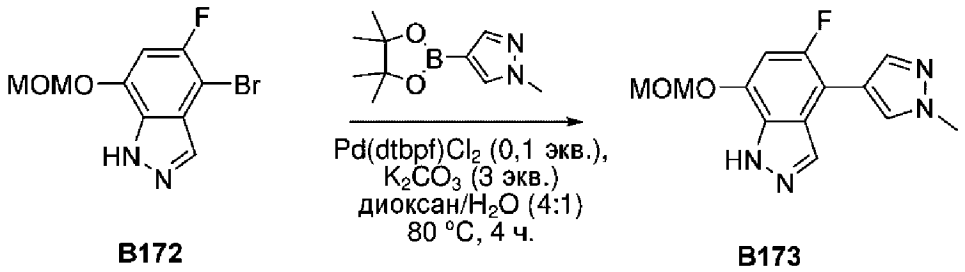
Раствор 2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегида (80 г, 284,644 ммоль, 1,00 экв.) в THF (300 мл) и H_2O (100 мл) обрабатывали с помощью NaOAc (30,36 г, 370,037 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 25°C в атмосфере азота. В реакционную смесь по каплям добавляли O-метилгидроксиламин (16,07 г, 341,573 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Смесь охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:3) с получением (E)-2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегида O-метилоксима (90 г, 101,96%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 295 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B172

Смесь (E)-2-бром-3,6-дифтор-5-(метоксиметокси)бензальдегида O-метилоксима (88

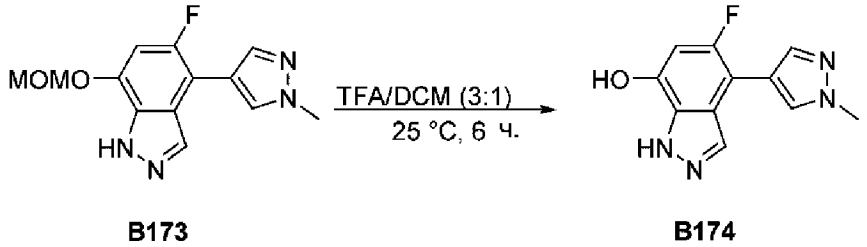
г, 283,784 ммоль, 1,00 экв.) и $NH_2NH_2.H_2O$ (142,06 г, 2837,840 ммоль, 10 экв.) в THF (800 мл) перемешивали в течение 3 дней при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:3) с получением 4-бром-5-фтор-7-(метоксиметокси)-1H-индазола (36 г, 46,12%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 275 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B173



В перемешиваемую смесь 4-бром-5-фтор-7-(метоксиметокси)-1H-индазола (4 г, 14,541 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (4,54 г, 21,812 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,95 г, 1,454 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (6,03 г, 43,623 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:3) с получением 5-фтор-7-(метоксиметокси)-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (3,1 г, 77,17%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 277 $[M+H]^+$.

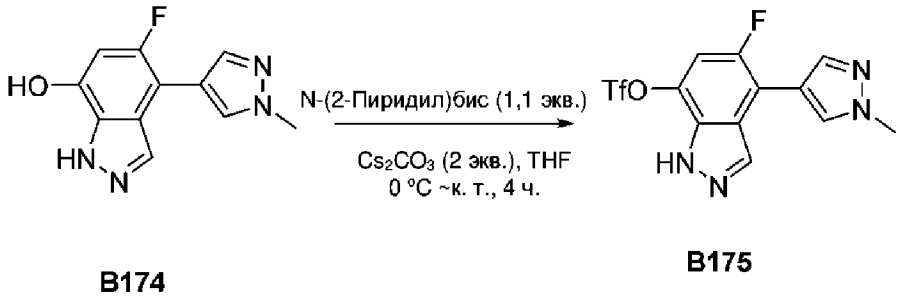
Синтез промежуточного соединения B174



Смесь 5-фтор-7-(метоксиметокси)-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазола (3,1 г, 11,221 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (10 мл, 134,630 ммоль, 12,00 экв.) в DCM (30 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в

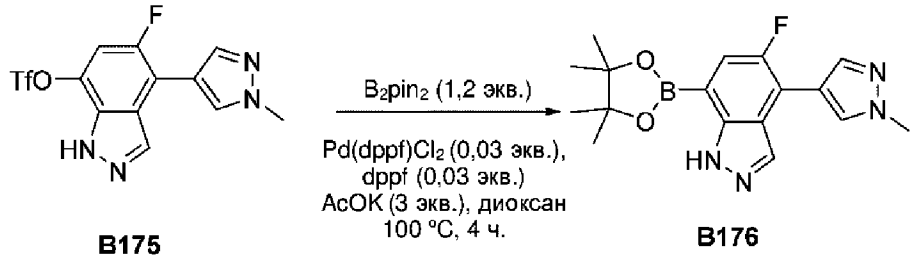
воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3); градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (1,6 г, 61,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 233 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B175



Раствор 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ола (2,8 г, 12,058 ммоль, 1,00 экв.) в THF (6 мл) обрабатывали с помощью Cs_2CO_3 (7,86 г, 24,116 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в атмосфере азота. В реакционную смесь по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (4,74 г, 13,264 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3); градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (1,1 г, 25,04%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 365 $[M+H]^+$.

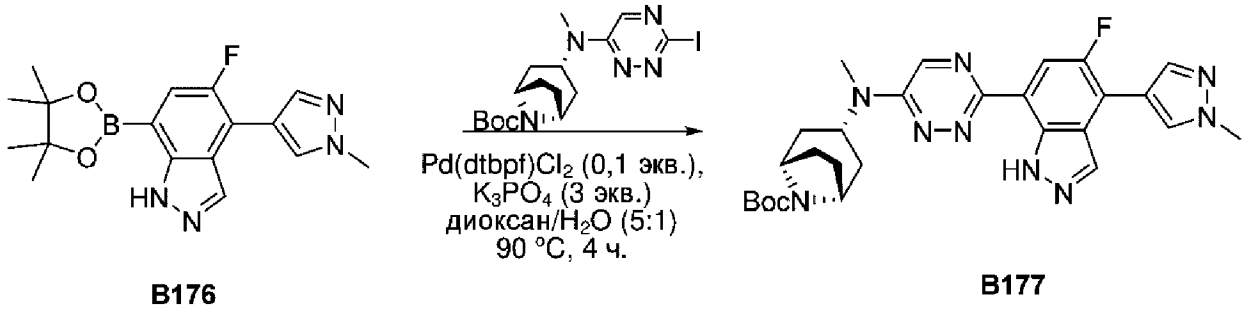
Синтез промежуточного соединения B176



В перемешиваемую смесь 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-илтрифторметансульфоната (1 г, 2,745 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (1,05 г, 4,117 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл, 118,041 ммоль, 43,00 экв.) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,20 г, 0,275 ммоль, 0,1 экв.), dppf (0,30 г, 0,549 ммоль, 0,2 экв.) и AcOK (0,54 г, 5,490 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении

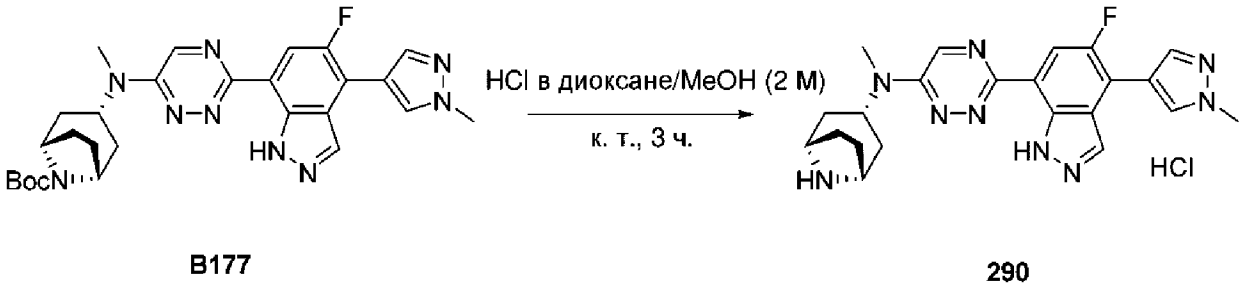
с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (4:1) с получением 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (700 мг, 74,52%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 343 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B177



В перемешиваемую смесь 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (100 мг, 0,292 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(экзо)-3-[(3-йод-1,2,4-триазин-6-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (156,17 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (19,05 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (124,07 мг, 0,584 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 90°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:1) с получением трет-бутил-(экзо)-3-({3-[5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]-1,2,4-триазин-6-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (66 мг, 42,32%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 534 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 290

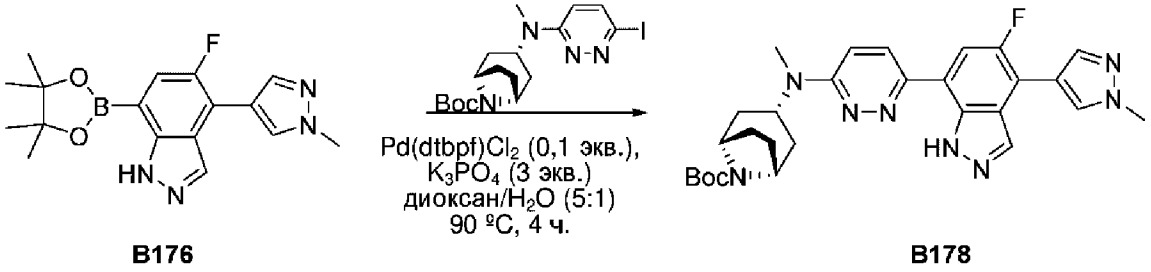


Смесь трет-бутил-(экзо)-3-({3-[5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]-1,2,4-триазин-6-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (2 мл, 65,824 ммоль, 585,41 экв.) в диоксане (6 мл) перемешивали при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 3) с получением (экзо)-N-{3-[5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-

индазол-7-ил]-1,2,4-триазин-6-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина гидрохлорида (22,5 мг, 42,58%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 434 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,43 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,10 (dd, *J*=9,2, 4,5 Гц, 2H), 1,97 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,81 (d, *J*=12,7 Гц, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6) δ -124,87.

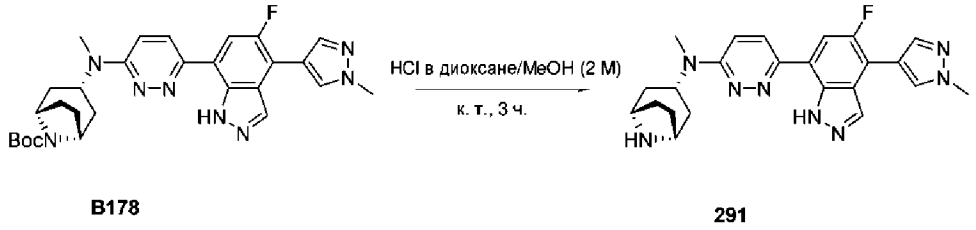
Пример 67. Синтез соединения 291

Синтез промежуточного соединения B178



В перемешиваемую смесь 5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (100 мг, 0,292 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(экзо)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (155,82 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (19,05 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (124,07 мг, 0,584 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 90°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:1) с получением трет-бутил-(экзо)-3-({6-[5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 44,97%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 533 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 291

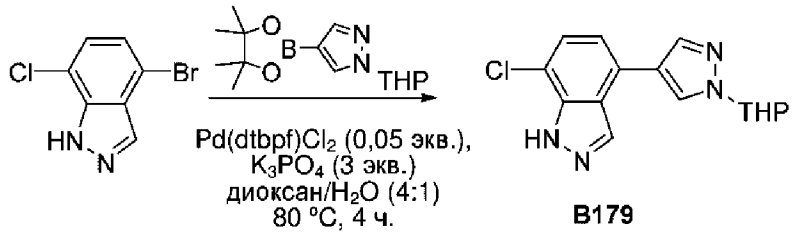


Раствор трет-бутил-(экзо)-3-({6-[5-фтор-4-(1-мэтилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75 мг, 0,141 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (2 мл, 65,824 ммоль, 467,46 экв.) в диоксане (4,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 4, градиент 10) с получением (экзо)-

N-{6-[5-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (23,1 мг, 37,93%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,58 (s, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6): δ -125,05.

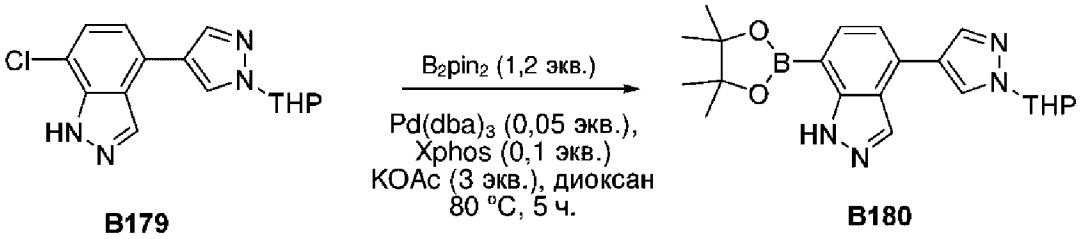
Пример 68. Синтез соединений

Синтез промежуточного соединения B179



Смесь 4-бром-7-хлор-1H-индазола (2 г, 8,467 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,40 г, 8,467 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,84 г, 1,270 ммоль, 0,15 экв.) и K_3PO_4 (5,50 г, 25,401 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (80 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:01) с получением 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (7,3 мг, 0,06%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 303 $[M+H]^+$.

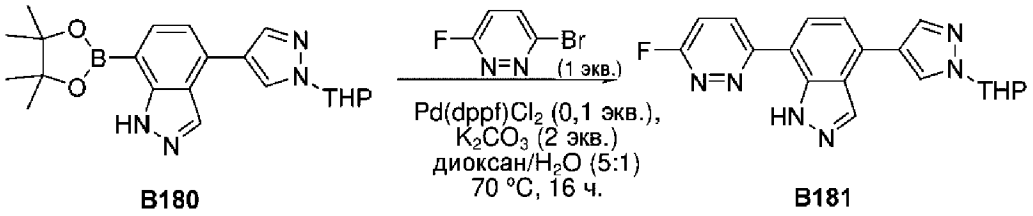
Синтез промежуточного соединения B180



Смесь 7-хлор-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (7,3 г, 24,112 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (12,25 г, 48,224 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (1,10 г, 1,206 ммоль, 0,05 экв.), KOAc (7,10 г, 72,336 ммоль, 3 экв.) и XPhos (11,49 г, 24,112 ммоль, 1 экв.) в диоксане (73 мл) перемешивали в течение 5 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

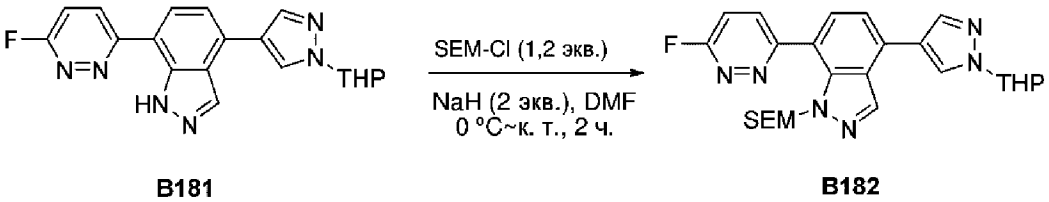
диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B181



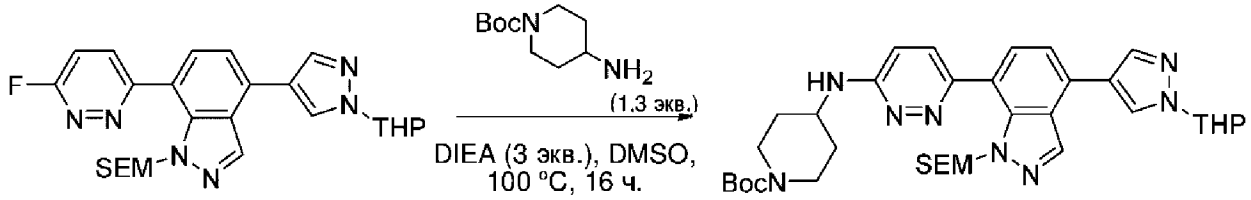
Смесь 3-бром-6-фторпиридазина (1,5 г, 8,476 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (3,34 г, 8,476 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (2,34 г, 16,952 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,62 г, 0,848 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 70°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (1×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток перекристаллизовывали из PE/EA (5:01 18 мл) с получением 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (3 г, 97,14%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 365 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B182



Раствор 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1H-индазола (2,5 г, 6,861 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (25 мл, 323,044 ммоль, 47,08 экв.) обрабатывали с помощью NaH (0,33 г, 13,722 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в атмосфере азота. В реакционную смесь при комнатной температуре по каплям добавляли SEM-Cl (1,37 г, 8,233 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток перекристаллизовывали из PE/EA (5:1, 30 мл) с получением 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазола (3 г, 88,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 495 $[M+H]^+$.

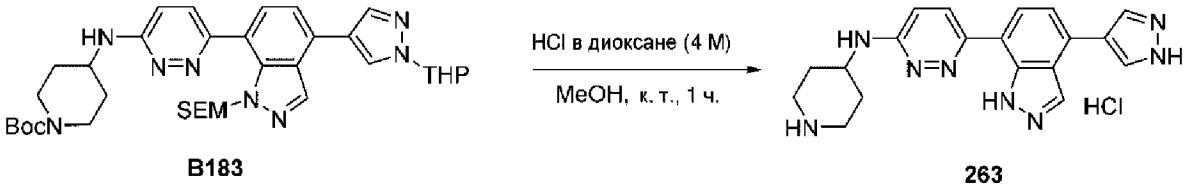
Синтез промежуточного соединения B183



B182 B183

Смесь 7-(6-фторпиридазин-3-ил)-4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазола (500 мг, 1,011 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (263,18 мг, 1,314 ммоль, 1,3 экв.) и DIEA в DMSO (5 мл, 70,393 ммоль, 69,64 экв.) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (262 мг, 38,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 675 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 263



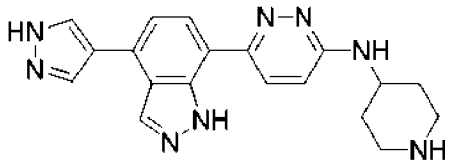
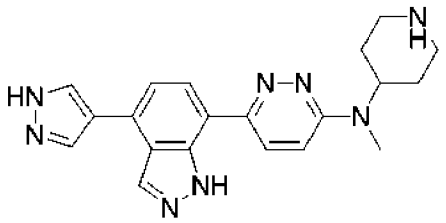
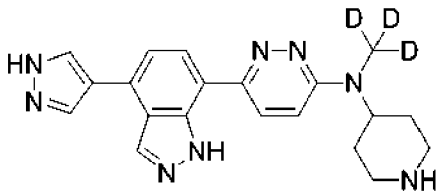
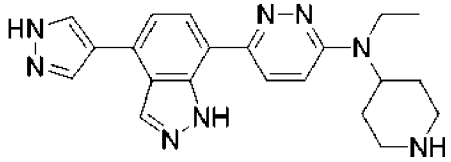
B183 263

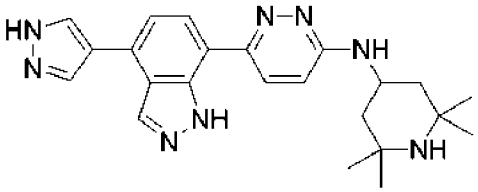
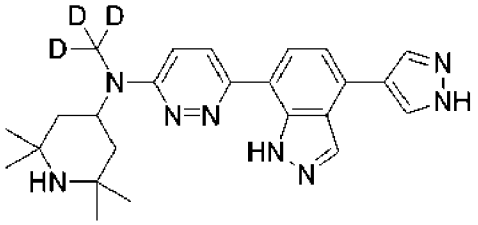
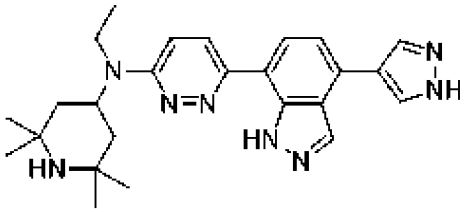
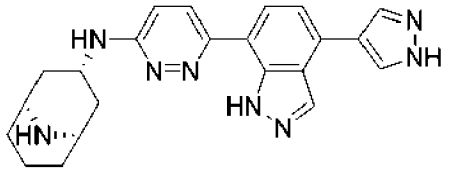
Раствор трет-бутил-4-[(6-{4-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазол-7-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.), метанола (1,14 мл, 28,339 ммоль, 238,14 экв.) и HCl (газообразное вещество) в 1,4-диоксане (1,14 мл, 37,762 ммоль, 317,33 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 1, градиент 2) с получением N-(пиперидин-4-ил)-6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-7-ил]пиридазин-3-амина гидрохлорида (4,3 мг, 9,92%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$.

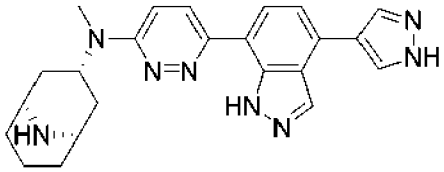
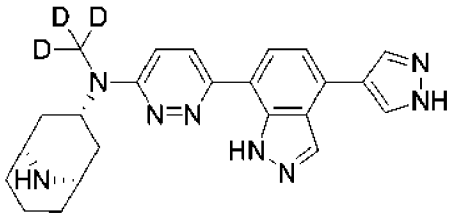
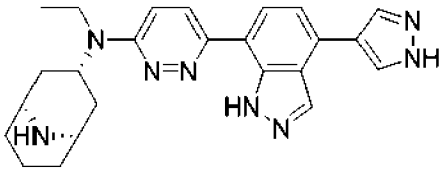
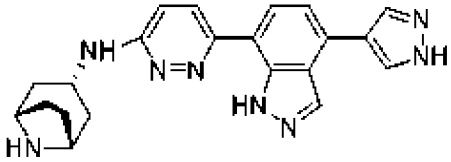
Соединения 215, 226-228, 266, 276, 277, 285, 286, 288 и 289 получали в соответствии с той же процедурой, указанной в данном примере XX и в общем описанной схемой E. В таблице 6 ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

Таблица 6. Промежуточные соединения и данные о характеристиках для

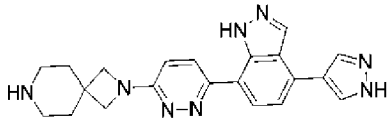
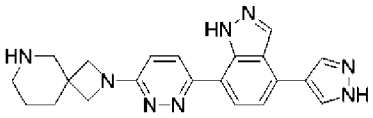
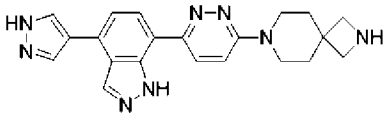
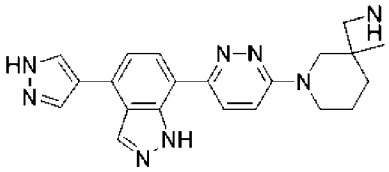
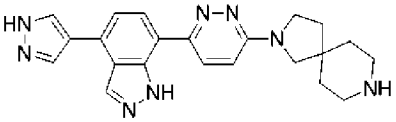
соединений, полученных в соответствии с протоколом в примере 68 и общей схемой E

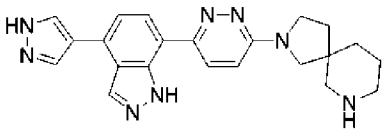
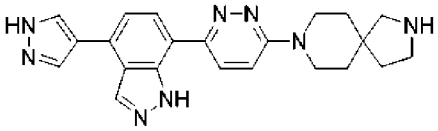
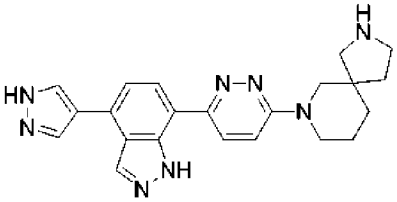
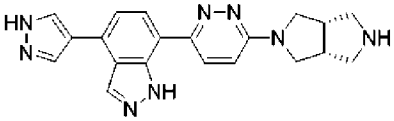
Структура соединения	LCMS (ESI *масса/заряд*) $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, D_2O) δ
 **263**	361	8,63 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,56 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,40 (d, *J*=2,6 Гц, 2H), 8,03 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,05 (td, *J*=12,6, 3,1 Гц, 2H), 2,20 (dd, *J*=14,2, 3,8 Гц, 2H), 1,83 (s, 2H)
 **273**	375	13,00 (s, 1H), 8,9-8,7 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,44 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,09 (s, 5H), 2,12 (tt, *J*=13,0, 7,4 Гц, 2H), 1,90 (d, *J*=12,5 Гц, 2H)
 **267**	378	13,19 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,17 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 3,05 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,62 (d, *J*=2,7 Гц, 2H), 1,77-1,58 (m, 4H)
 **274**	389	13,18 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,14 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,56 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,05 (dt, *J*=12,3, 3,4 Гц, 2H), 2,63 (d, *J*=13,8 Гц, 2H), 1,68 (h, *J*=3,9

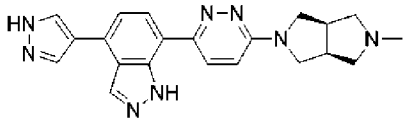
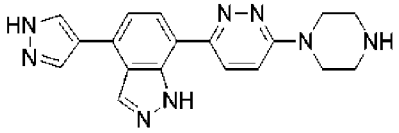
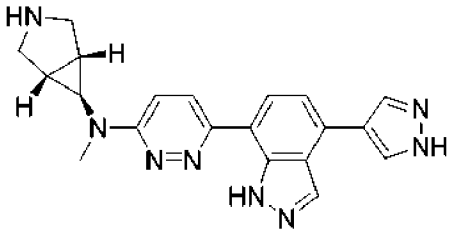
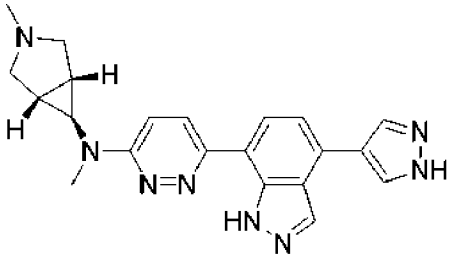
		Гц, 4H), 1,20 (t, *J*=6,9 Гц, 3H)
 **275**	417	13,19 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 1,93 (dd, *J*=12,2, 3,7 Гц, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,04 (dd, *J*=12,2, 3,7 Гц, 2H)
 **292**	434	13,19 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 8,17 (d, *J*=9,8 Гц, 2H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 1,56 (dd, *J*=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,25 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 1,11 (s, 6H)
 **293**	445	13,11 (s, 1H), 9,10 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,31 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,59 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,05 (t, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,88 (dd, *J*=13,4, 3,6 Гц, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,50 (s, 6H), 1,23 (t, *J*=6,9 Гц, 3H)
 **294**	401	12,98- 12,86 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,00 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,44 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,52 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 4,95 (tq, *J*=12,2, 6,2 Гц, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H),

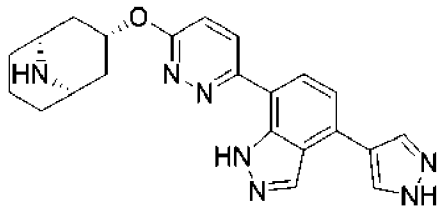
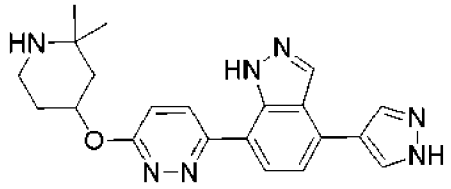
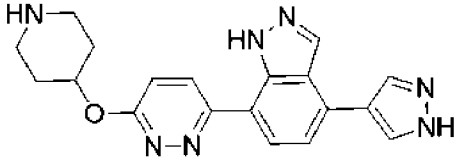
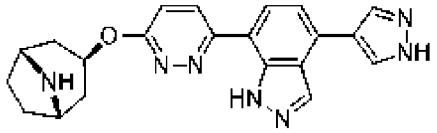
		2,01 (ddt, *J*=19,3, 13,1, 6,3 Гц, 1H), 1,85 (tt, *J*=12,3, 5,6 Гц, 2H), 1,69 (qd, *J*=13,3, 11,8, 5,7 Гц, 5H)
 **295**	415	13,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=17,1 Гц, 2H), 7,96 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,77 (d, *J*=13,0 Гц, 1H)
 **296**	418	12,91 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,12 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 5,70 (tt, *J*=12,2, 6,0 Гц, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,06 (dtd, *J*=24,8, 12,4, 5,8 Гц, 3H), 1,86 (td, *J*=12,6, 6,1 Гц, 3H), 1,72 (td, *J*=12,8, 12,3, 5,7 Гц, 5H)
 **297**	429	13,18 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,52 (q, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,06(s,1H),1,98 (td, *J*=12,7, 5,4 Гц, 2H), 1,83 (dt, *J*=12,7, 6,6 Гц, 2H), 1,71 (ddt, *J*=19,5, 13,8, 6,2 Гц, 5H), 1,19 (t, *J*=6,9 Гц, 3H)
	387	12,99 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=7,7

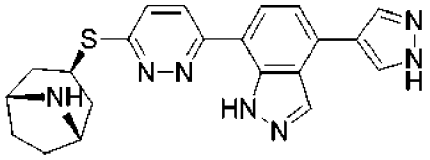
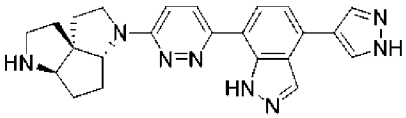
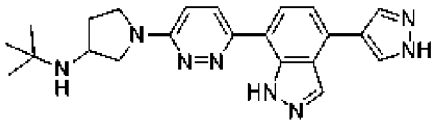
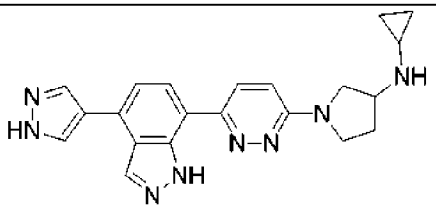
298		Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,11 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 2,26-2,18 (m, 4H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H)
299	404	13,18 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (m,1H), 1,81 (td, *J*=12,2, 3,0 Гц, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H)
300	415	13,18 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,12 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,53 (d, *J*=7,3 Гц, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,64 (s, 2H), 1,17 (t, *J*=6,9 Гц, 3H)
217	429	8,49 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,15 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,84 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 1,64-1,50 (m, 6H), 1,19 (s, 6H)
237	333	13,02 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,57 (s, 2H), 8,35 (d, *J*=17,2 Гц, 3H), 7,95 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,92 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,10 (t, *J*=8,9 Гц, 2H)

 **229**	387	13,04 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,03 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,17 (d, *J*=3,1 Гц, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,06 (t, *J*=5,7 Гц, 4H)
 **218**	387	13,03 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 8,62 (d, *J*=19,4 Гц, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,05 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 4,35 (d, *J*=9,9 Гц, 2H), 4,13 (d, *J*=9,9 Гц, 2H), 3,3 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,97 (t, *J* =5,8 Гц, 2H), 1,76 (s, 2H)
 **238**	387	13,04 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,38 (d, *J*=2,5 Гц, 3H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (dd, *J*=7,5, 2,7 Гц, 1H), 3,84-3,73 (m, 8H), 1,94 (dt, *J*=7,8, 4,3 Гц, 4H)
 **251**	387	13,08-13,19 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,52 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,87 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H)
 **239**	401	12,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,40 (s, 2H), 8,05 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,78 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,07 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,81 (q, *J*=6,8, 6,1 Гц, 4H)

 **252**	401	12,95 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,07 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,52 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 3,12 (d, *J*=5,9 Гц, 4H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,01 (dt, *J*=12,8, 8,5 Гц, 1H), 1,79 (d, *J*=7,9 Гц, 4H)
 **240**	401	13,07 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,19 (dd, *J*=9,9, 5,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,72 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,37 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,86 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,66 (s, 1H), 1,81 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,60 (q, *J*=6,1, 5,2 Гц, 5H)
 **253**	401	13,18-13,07 (d, *J*=14,0 Гц, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,16 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 3,80 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 3,58 (d, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,50 (d, *J*=12,9 Гц, 2H), 2,91 (ddd, *J*=10,7, 7,9, 6,0 Гц, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=4,9 Гц, 4H), 1,42 (ddd, *J*=12,6, 8,3, 6,0 Гц, 2H)
 **254**	373	13,08 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=9,5 Гц, 3H), 7,92 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,10 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,80 (dd,

		J=10,6, 7,2 Гц, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,98 (dd, *J*=10,4, 6,7 Гц, 3H), 2,70 (dd, *J*=10,4, 2,5 Гц, 1H)
 **255**	387	13,18 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=9,6 Гц, 2H), 7,92 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,78 (dd, *J*=10,7, 8,0 Гц, 2H), 3,48 (dd, *J*=10,8, 3,1 Гц, 2H), 2,99 (q, *J*=4,4, 3,9 Гц, 2H), 2,60-2,51 (m, 4H), 2,25 (s, 3H)
 **241**	347	13,10 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,41 (d, *J*=4,4 Гц, 3H), 8,01 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,02-3,95 (m, 4H), 3,29 (t, *J*=5,2 Гц, 4H)
 **301**	373	9,75 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, *J*=11,7, 6,0 Гц, 2H), 3,43 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 2,35 (d, *J*=2,8 Гц, 2H)
 **302**	387	13,11 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,00 (dd, *J*=7,8, 4,3 Гц, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 3,91 (dd, *J*=11,5, 5,1 Гц, 2H), 3,42 (t, *J*=9,6 Гц, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,83 (d, *J*=4,6 Гц, 3H), 2,31 (s, 2H)

 **219**	402	13,20 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,03 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6,14 (dq, *J*=11,3, 6,1, 5,6 Гц, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,81 (s, 4H)
 **220**	390	13,1 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,04 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,65 (dt, *J*=9,5, 5,0 Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,28 (dd, *J*=13,7, 4,1 Гц, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,44 (d, *J*=4,6 Гц, 6H)
 **230**	398	13,21 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,36 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 3,11 (d, *J*=12,3 Гц, 2H), 2,80 (d, *J*=11,4 Гц, 2H), 2,16 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 1,72 (d, *J*=11,1 Гц, 2H)
 **142**	424	13,19 (d, *J*=17,2 Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,4 Гц, 3H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,62 (tt, *J*=11,1, 5,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,63 (t, *J*=10,2 Гц, 2H)

 **221**	404	13,23 (d, *J*=11,0 Гц, 2H), 8,58 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,07 (dd, *J*=7,8, 3,4 Гц, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,54 (dd, *J*=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,60 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,09 (t, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,88 (d, *J*=14,9 Гц, 4H)
 **304**	430	13,19 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,18 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, *J*=7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J*=11,8, 9,5 Гц, 1H), 4,07 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,61-3,44 (m, 1H), 2,91 (dt, *J*=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,17 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80 (dt, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,66 (tt, *J*=12,3, 6,2 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H)
 **305**	403	13,10 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,94 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,00 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,08 (dd, *J*=11,4, 6,8 Гц, 1H), 3,84 (dd, *J*=11,2, 5,7 Гц, 2H), 3,81(s,1H), 2,68(s,1H), 2,33(s,1H),1,40 (s, 9H)
	387	13,18 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,18 (d, *J*=9,6 Гц, 2H), 7,91 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=9,6 Гц,

306		1H), 3,75 (dd, *J*=10,5, 5,9 Гц, 1H), 3,66 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,55 (dq, *J*=11,3, 6,1, 5,5 Гц, 2H), 3,42(d,1H),2,15 (q, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 0,43 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 0,32-0,21 (m, 2H)

Пример 69. Иллюстративный анализ сплайсинга для отслеживания уровней экспрессии вариантов сплайсинга

Для подготовки реакционных смесей для RT-qPCR объемом 10 мкл клеточные лизаты переносили в 384-луночные планшеты для qPCR, содержащие мастер-микс согласно таблице ниже. Планшеты герметично закрывали, аккуратно смешивали на вортексе и центрифугировали перед проведением анализа. Объемы регулировали до соответственного уровня в некоторых случаях, где реакцию проводили в объеме 20 мкл. В таблице ниже обобщенно представлены компоненты реакционных смесей для RT-qPCR.

Компонент	**1X**
Смесь для 1-стадийной RT-qPCR с зондами TaqMan (4X)	2,5
Праймеры+зонд AJ, 20X (FAM)	0,5
Праймеры+зонд CJ, 20X (CY5)	0,5
Контроль PPIA, 20X (VIC)	0,5
Клеточный лизат (1X)	1-2
H_2O	4-5
Общий объем	**10**

Реакцию RT-qPCR проводили с применением QuantStudio (ThermoFisher) в следующих условиях с коротким рабочим циклом. Все образцы и стандарты анализировали по меньшей мере в двух повторностях. В некоторых случаях большую часть стадии, проводимой при комнатной температуре (к. т.), составлявшей 5-10 минут, завершали для всех планшетов перед началом qPCR. В таблице ниже обобщенно представлен цикл PCR:

Стадия	**Количество циклов**	**Темп.**	**Время**
Стадия к. т.	1	50°C	5 мин.
Инактивация к. т./начальная денатурация	1	95°C	20 с
Амплификация	40	95°C	3 с
		60°C	30 с

Анализ данных проводили сначала путем определения ΔCt по сравнению с геном «домашнего хозяйства». Затем это значение ΔCt нормализовали против контроля с DMSO (ΔΔCt) и преобразовывали в RQ (относительное количественное значение) с применением уравнения 2^(-ΔΔCt). Затем RQ преобразовывали в значение ответа в процентах путем

произвольной установки аналитического окна, составляющего 3,5 ΔCt, для HTT-CJ и аналитического окна, составлявшего 9 ΔCt, для HTT-AJ. Такие аналитические окна соответствуют максимальной модуляции, наблюдаемой при высокой концентрации наиболее активных соединений. Затем значение ответа в процентах аппроксимировали к 4-параметрическому логистическому уравнению с оценкой зависимости от концентраций при обработке соединениями. Повышение mRNA AJ приведено в виде AC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой повышение количества AJ), в то же время понижение уровней mRNA CJ приведено в виде IC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение этих результатов проиллюстрировано в таблице 7, где "A" представляет собой AC_{50}, составляющее меньше 500 нМ; "B" представляет собой AC_{50}, составляющее от 500 нМ до 5 мкМ; и "C" представляет собой AC_{50}, составляющее больше 5 мкМ.

Таблица 7. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	**HTT AJ, AC_{50} (нМ)**	**HTT CJ, AC_{50} (нМ)**	**Соединение №**	**HTT AJ, AC_{50} (нМ)**	**HTT CJ, AC_{50} (нМ)**
104	A	-	146	A	A
105	A	A	149	A	A
108	C	C	150	B	B
111	C	C	157	C	-
112	B	A	158	C	C
113	C	B	159	C	C
115	C	-	160	C	C
117	C	C	169	B	A
118	B	B	170	C	B
119	C	B	171	B	A
121	C	-	181	C	C
131	C	C	182	B	A
132	A	A	183	C	C
137	B	B	184	B	A
138	B	A	185	C	C
141	A	A	186	A	A
142	B	A	187	C	C
143	B	A	188	C	C

Дополнительные результаты представлены ниже в таблице 8, где "A" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее меньше 100 нМ; "B" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ; и "C" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ; и "D" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее больше 10 мкМ.

Таблица 8. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	**HTT AJ, AC_{50} (нМ)**	**HTT CJ, AC_{50} (нМ)**
170	C	C
174	C	C
175	C	D

Соединение №	**HTT AJ, AC_{50} (нМ)**	**HTT CJ, AC_{50} (нМ)**
176	C	D
177	D	D
178	D	D

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ, AC_{50} (нМ)
179	B	B
180	B	B
181	D	D
182	C	C
183	B	B
184	A	B
185	C	D
186	A	A
187	D	D
188	D	D
189	D	D
190	D	D
191	D	D
192	D	D
193	D	D
194	D	C
196	D	D
197	C	C
198	D	D
200	D	D
201	C	C
202	A	A
203	B	B
204	A	A
205	D	D
206	D	C
209	D	D
210	A	A
213	A	A
214	C	D
215	A	A

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ, AC_{50} (нМ)
216	A	A
218	D	D
219	B	B
220	D	C
221	D	D
222	C	C
223	C	C
224	D	D
225	C	C
226	A	A
227	A	A
228	B	A
229	C	C
230	D	D
231	B	B
232	B	C
233	B	B
234	D	D
235	D	D
237	D	D
238	D	D
239	D	D
240	D	D
241	C	D
242	D	D
243	C	C
251	D	D
252	D	D
253	D	D
254	D	D
255	D	D

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ, AC_{50} (нМ)
263	D	D
264	D	D
265	D	D
266	D	C
267	D	D
273	D	D
274	D	D
275	C	B

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ, AC_{50} (нМ)
276	C	C
277	D	D
278	B	A
279	C	C
280	B	B
281	D	D
282	D	C

Проводили дополнительные исследования для большей панели генов с применением протокола, предоставленного выше. Место соединения между фланкирующими находящимися сверху и снизу по последовательности экзонами применяли для разработки каноничных qPCR-анализов мест соединения. По меньшей мере один из прямого праймера, обратного праймера или CY5-меченного 5′-нуклеазного зонда (с 3'-гасителем, таким как ZEN/Iowa Black FQ) конструировали так, чтобы он перекрывался с местом соединения экзонов для охвата mRNA-транскрипта CJ. BLAST применяли для подтверждения специфичности набора зондов и параметров, таких как температура плавления, содержание GC, размер ампликона и димеризацию праймеров учитывали во время их конструирования. Данные про понижение уровней mRNA CJ для трех иллюстративных генов (HTT, SMN2 и мишень C) анализировали на данной панели, приведены в виде IC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрированы в таблице 9, где "A" представляет собой IC_{50}, составляющее меньше 100 нМ; "B" представляет собой IC_{50}, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ; и "C" представляет собой IC_{50}, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ; и "D" представляет собой IC_{50}, составляющее больше 10 мкМ.

Таблица 9. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	HTT	SMN2	Мишень C
170	C	B	D

Соединение №	HTT	SMN2	Мишень C
174	C	B	D

Соединение №	HTT	SMN2	Мишень C
175	D	C	D
176	D	D	D
177	D	C	D
178	D	D	D
179	B	B	B
180	B	B	B
181	D	A	D
182	C	B	C
183	B	B	B
184	B	A	B
185	D	B	D
186	A	A	B
187	D	C	D
188	D	D	D
189	D	D	D
190	D	D	D
191	D	C	D
192	D	D	D
193	D	D	D
194	C	B	D
196	D	D	D
197	C	C	D
198	D	B	D
200	D	D	D
201	C	B	C
202	A	A	B
203	B	A	B
204	A	A	A
205	D	C	D
206	C	A	D
209	D	B	D
210	A	A	A

Соединение №	HTT	SMN2	Мишень C
211	B	B	B
213	A	A	A
214	D	B	D
215	A	A	A
216	A	A	B
218	D	D	D
219	B	A	B
220	C	B	D
221	D	D	D
222	C	B	C
223	C	B	C
224	D	C	D
225	C	B	C
226	A	A	A
227	A	A	A
228	A	A	A
229	C	C	C
230	D	C	D
232	C	B	C

Эквиваленты и объем

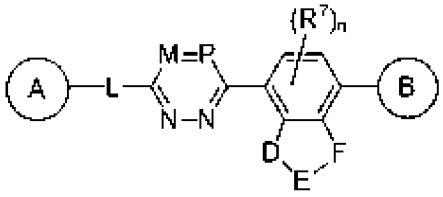
Данная заявка относится к разным выданным патентам, опубликованным заявкам на

патенты, статьям в журналах и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных источников и данным описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который находится в пределах предшествующего уровня техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, в независимости от того, связан или не связан он с существованием в уровне техники.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить с использованием не более чем рутинного экспериментирования многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Не предполагается ограничение объема вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе, описанием, фигурами или примерами выше, а, наоборот, он изложен в приложенной формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что разные изменения и модификации в отношении данного описания могут быть внесены без отступления от сущности или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-d),



(I-d),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

L отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N;

каждый из D, E и F независимо представляет собой C(R^{5d}), C(R^{5d})(R^{5e}), N, N(R^{5f}), S или O, где связи между атомами в кольце, содержащем D, E и F, могут представлять собой одинарные связи или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; или

две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или -OR^A;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый из алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^{12};

каждый R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил; или

взятые вместе R^{5d} и R^{5e} образуют оксогруппу;

R^{5f} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6алкил;

каждая R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11};

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10};

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или галоген;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

каждый R^{12} независимо представляет собой дейтерий, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

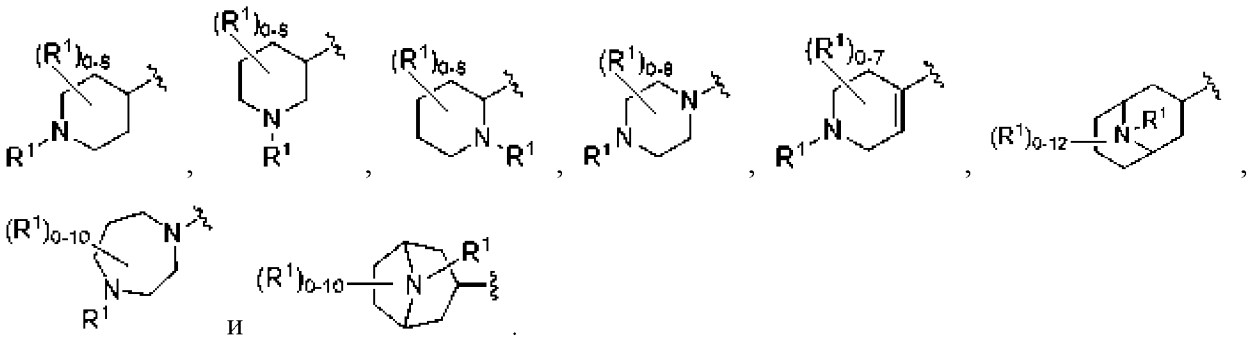
x равняется 0, 1 или 2.

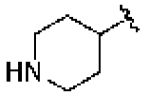
2. Соединение по п. 1, где A представляет собой моноциклический или бициклический гетероциклил.

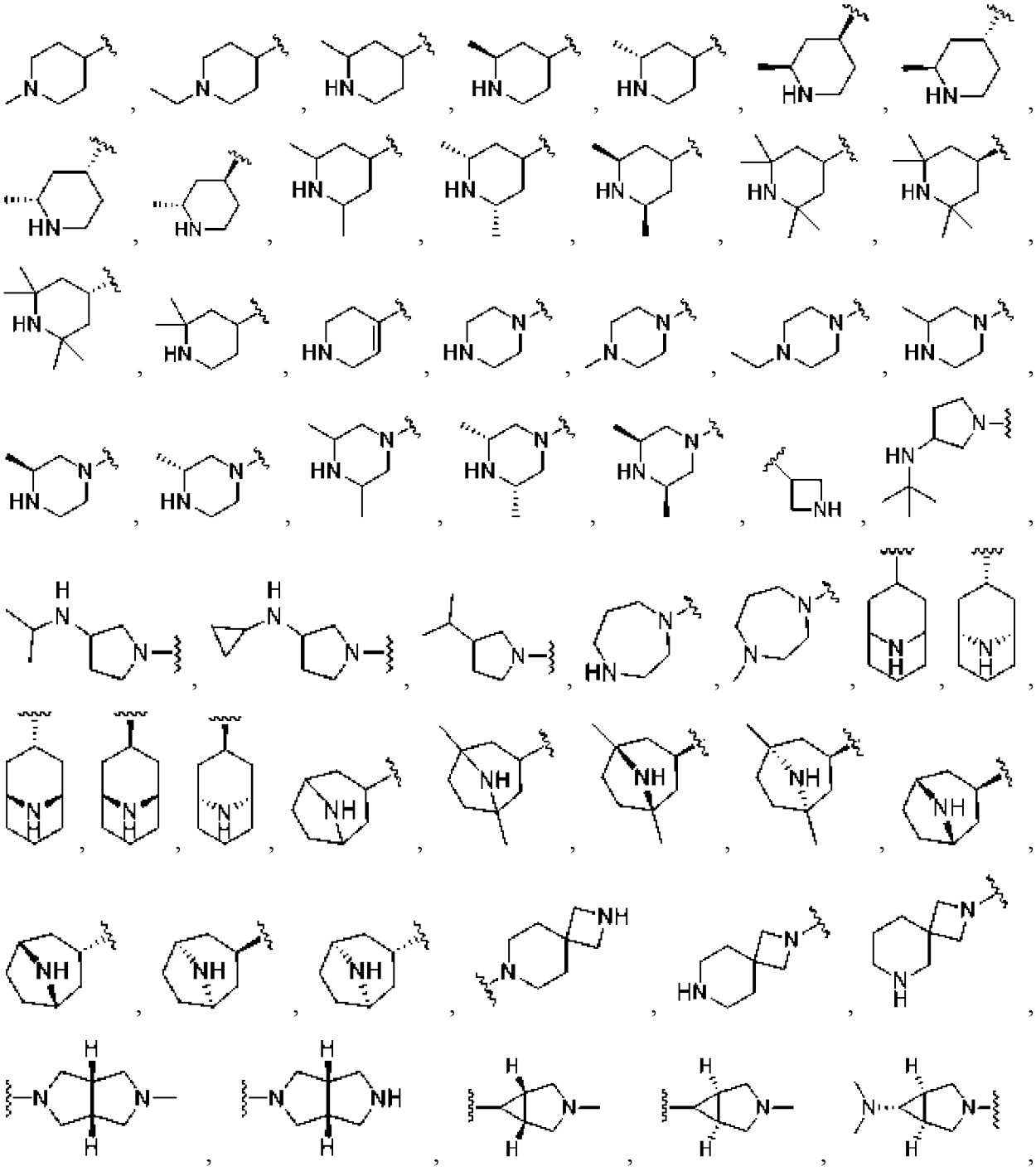
3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A представляет собой азотсодержащий гетероциклил.

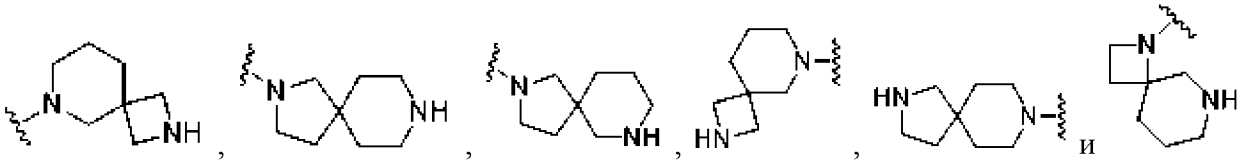
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из

,

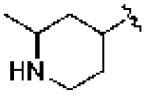


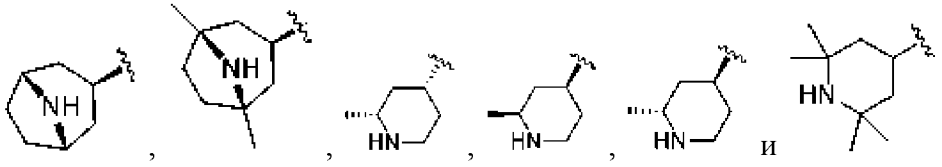
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из  ,



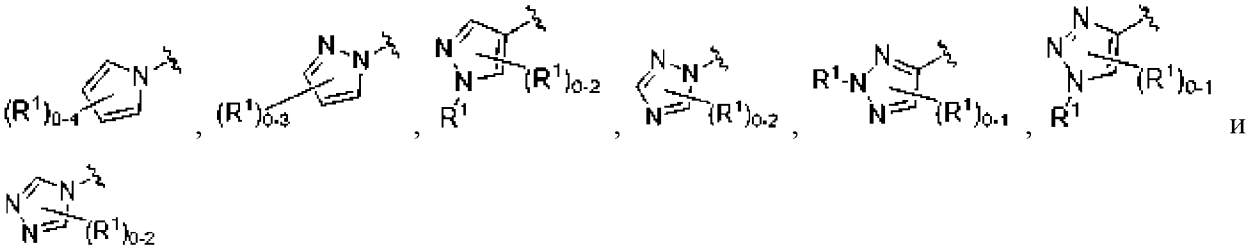


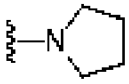
.

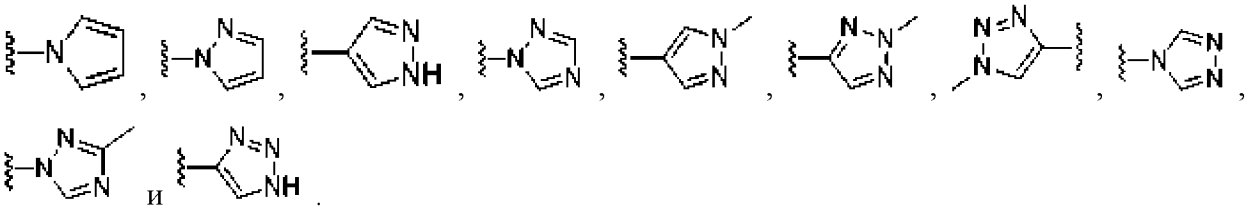
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из  ,

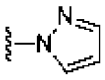


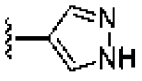
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из ,



8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из  ,



9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из  и

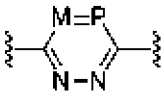
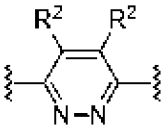
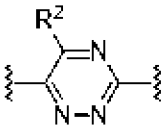
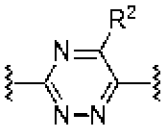
 .

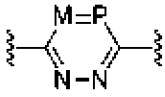
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -O- или -N(R^3)-.

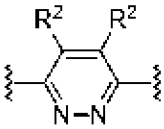
11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -N(R^3)-, и R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или циклоалкил, при этом каждый из алкила и гетероалкила необязательно замещен одним или несколькими R^{12}.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -N(CH_3)- или -N(H)-.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -N(CH_3)-.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  выбран из  ,  и  .

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  представляет собой

 .

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH).

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH), а другой из M и P независимо представляет собой N.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где M представляет собой CH, и P представляет собой N.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из D, E и F независимо представляет собой N или $N(R^{5f})$.

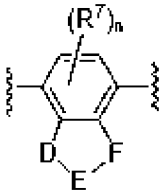
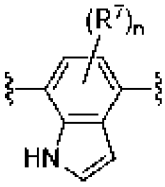
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где два из D, E и F независимо представляют собой N или $N(R^{5f})$.

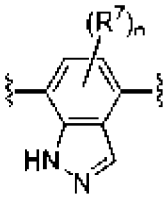
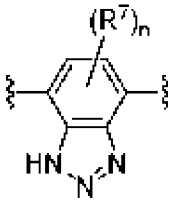
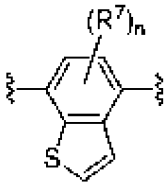
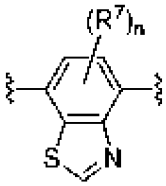
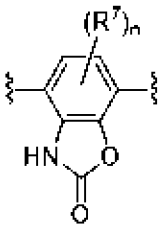
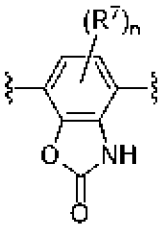
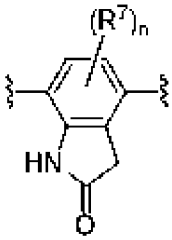
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где D представляет собой N, $N(R^{5f})$ или S.

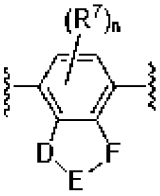
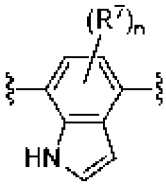
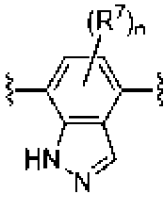
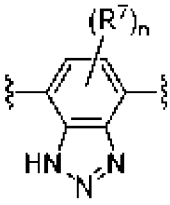
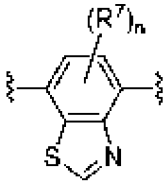
22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где D представляет собой N или $N(R^{5f})$ (например, NH).

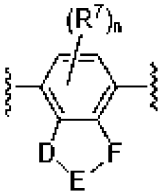
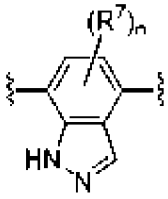
23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из D и E независимо представляет собой N или $N(R^{5f})$.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где F представляет собой $C(R^{5d})$ или $C(R^{5d})(R^{5e})$.

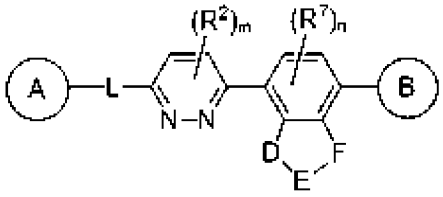
25. Соединение по любому из пп. 1-18, где  выбран из  ,


,

,

,

,

,

и

.

26. Соединение по п. 25, где  выбран из  ,  ,

и

.

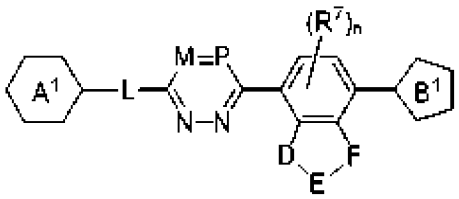
27. Соединение по п. 26, где  представляет собой  .

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-e),


(I-e),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L, D, E, F, R^2, R^7, m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-f),



(I-f),

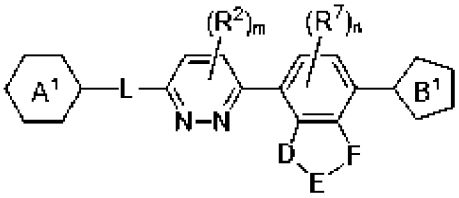
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

A^1 представляет собой 6-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

B^1 представляет собой 5-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; и

L, M, P, D, E, F, R^1, R^7, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-g),



(I-g),

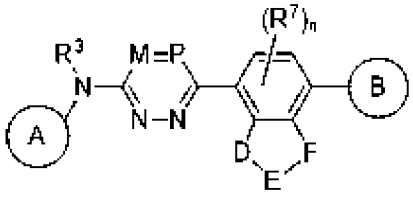
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

A^1 представляет собой 6-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1;

B^1 представляет собой 5-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; и

L, D, E, F, R^1, R^2, R^7, m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

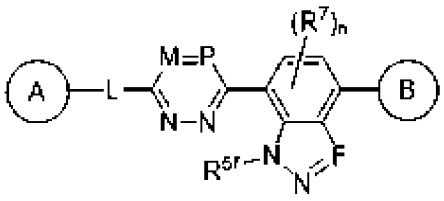
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-h),



(I-h),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, M, P, D, E, F, R^3, R^7, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

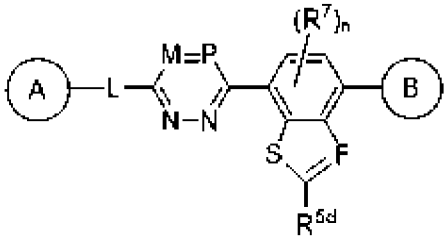
32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-k),



(I-k),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, M, P, L, F, R^{5f}, R^7, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (I-n),



(I-n),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, M, P, L, F, R^{5d}, R^7, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

34. Соединение по п. 1, где

A представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклил;

B представляет собой моноциклический гетероциклил или гетероарил;

L отсутствует, $-N(R^3)-$ или представляет собой -O-;

M представляет собой CH;

P представляет собой CH или N;

D представляет собой $N(R^{5f})$, $C(R^{5d})$ или S;

каждый из E и F независимо представляет собой N, NH, $C(R^{5d})$, $C(R^{5d})(R^{5e})$;

R^7 представляет собой галоген; и

m равняется 0 или 1.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из любого из соединений, показанных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

37. Соединение по любому из пп. 1-35 или фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

38. Соединение по любому из пп. 1-35 или фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, РНК, например pre-mRNA).

39. Соединение по любому из пп. 1-35 или фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение обеспечивает стабилизацию нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

40. Соединение по любому из пп. 1-35 или фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение обеспечивает повышение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше, например, как определено посредством qPCR.

41. Соединение по любому из пп. 1-35 или фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение обеспечивает понижение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше %, например, как определено посредством qPCR.

42. Способ обеспечения образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, компонент мажорной сплайсосомы или компонент минорной сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) и соединение формулы (I) по любому из пп. 1-35, включающий приведение нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) в контакт с соединением формулы (I).

43. Способ по п. 42, где компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I).

44. Способ обеспечения изменения конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I) по любому из пп. 1-35 или фармацевтической композицией по п. 36.

45. Способ по п. 44, где изменение предусматривает образование петли в нуклеиновой кислоте.

46. Способ по п. 44, где изменение предусматривает стабилизирование петли в нуклеиновой кислоте.

47. Способ по п. 44, где изменение предусматривает удаление петли в нуклеиновой кислоте.

48. Способ по любому из пп. 44-47, где нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.

49. Композиция для применения в лечении заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающего введение субъекту соединения формулы (I) по любому из пп. 1-35 или фармацевтической композиции по п. 36.

50. Композиция для применения по п. 49, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).

51. Композиция для применения по п. 49, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение, аутоиммунное заболевание или нарушение, иммунодефицитное заболевание или нарушение, лизосомные болезнь или нарушение накопления, сердечно-сосудистое заболевание или нарушение, метаболическое заболевание или нарушение, респираторное заболевание или нарушение, почечное заболевание или нарушение со стороны почек или инфекционное заболевание.

52. Композиция для применения по п. 49, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение.

53. Композиция для применения по п. 49, где заболевание или нарушение предусматривает болезнь Хантингтона.

По доверенности