(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2022.12.12
- (22) Дата подачи заявки 2021.02.28

(51) Int. Cl. A61P 5/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

- (31) 62/983,541; 63/007,333; 63/040,484;
 - 63/072,790; 63/126,492 2020.02.28; 2020.04.08; 2020.06.17;
- (33) US

(32)

- (86) PCT/US2021/020154
- (87) WO 2021/174165 2021.09.02

2020.08.31; 2020.12.16

(71) Заявитель:

РЕМИКС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

- (72) Изобретатель: Рейнолдс Доминик, Силер Майкл Уокер, Агравал Анант А., Вайанкур Фредерик, 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.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575496EA/055

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет в отношении заявки на патент США № 62/983541, поданной 28 февраля 2020 года; заявки на патент США № 63/007333, поданной 8 апреля 2020 года; заявки на патент США № 63/040484, поданной 17 июня 2020 года; заявки на патент США № 63/072790, поданной 31 августа 2020 года; и заявки на патент США № 63/126492, 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 рге-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.

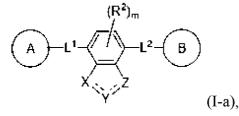
Сущность изобретения

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-а), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) или (I-g)) 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, альтернативным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), 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 (Ih) 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 иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения 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 другом аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (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 ; каждый из X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность; каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁵; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкениленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, 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 $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, -C $S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, - OR^A , - NR^BR^C , - $C(O)R^D$ или - $C(O)OR^D$; или каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу; R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -ORA, -NRBCC, -NRBCO)RD, -NO2, -CO)NRBCC, -CO)RD, -CO)ORD, -SRE 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^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген, циано, оксо или - OR^{A1} ; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -ORA; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$; каждая из R^{B} и R^{C} независимо представляет собой водород, C_{1} - C_{6} алкил, C_{1} - C_{6} гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; 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^7 ; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкиленарил циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, или C_{1}

 C_6 алкиленгетероарил; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; m равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) (например, соединение формул (I-а), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) или (I-i)) 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 premRNA) 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 кислотоймишенью (например, ДНК или РНК, например РНК-предшественником, например ргеmRNA), 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 кислотемишени (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).

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), (Iа), (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), (Iа), (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 способы лечения и/или предупреждения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного иммунодефицитного заболевания или нарушения, 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 белокмишень, описанные в любом из патента США № 8729263, публикации заявки на патент CIIIA № 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_6 алкил" 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 -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 ("С₁-С₂₄алкил"). 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 ("С₁- C_8 алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода (" C_1 - C_6 алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("С2-С6алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода (" C_1 алкил"). Примеры C_1 - C_6 алкильных 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_6 алкил.

Применяемый В данном документе "алкенил" относится 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 ("С2-С24алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("С₂-С₁₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C₂-C₈алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("С2-С6алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("С2алкенил"). 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_4 алкенильных 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_6 алкенильных 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_6 алкенил.

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 ("С2-С24алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("С2-С10алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("С2-С8алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("С2- C_6 алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2 атома углерода (" C_2 алкинил"). 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_4 алкинильных 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 С2. 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 -CF₃, -CCl₃, -CH₂-CF₃, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, и -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃. 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 данном документе термин "гетероалкил" относится 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 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃ и -O-CH₂-CH₃. Друг за другом могут следовать не более двух или трех гетероатомов, как, например, в -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Где изложен "гетероалкил" с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как -CH₂O, -NR^CR^D или т. п., будет понятно, что термины гетероалкил и -CH₂O 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 -CH₂O, -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 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 ("С6- C_{14} арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит шесть атомов углерода в кольце (" C_6 арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце ("С10арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит четырнадцать атомов углерода в кольце ("С₁₄арил"; 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 С₆-С₁₄арил. 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 ("С₃-С₁₀циклоалкил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых осуществления циклоалкильная группа содержит 3-8 атомов углерода в кольце ("С3-Сяциклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("С₃-С₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("С3-С6циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 5-10 атомов углерода в кольце ("С₅-С₁₀циклоалкил"). Циклоалкильная группа может быть описана как, например, С₄-С₇-членный циклоалкил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Иллюстративные С₃-С₆циклоалкильные 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 С₃-С₆циклоалкильные 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_8 циклоалкильные группы, а также циклононил (C_9), циклононенил октагидро-1*H*-инденил (C_9) циклодецил $(C_{10}),$ циклодеценил $(C_{10}),$ 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 кондерсированную, 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 спирокольцевой 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 азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без И тиетанил. Иллюстративные ограничения азетидинил, оксетанил 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 5членные 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-4онил), дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без Иллюстративные ограничения азепанил, оксепанил И тиепанил. 8-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные с С₆арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и т. п. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильным кольцом (также называемые в данном документе 5,5-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения октагидропирролопирролил (например, октагидропирроло[3,4-с]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 6членные гетероциклильные группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,7-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают азабициклооктанил (например, (1,5)-8-азабицикло[3.2.1]октанил). ограничения Иллюстративные 6-членные гетероциклильные конденсированные группы, циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,8-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения азабициклононанил (например, 9азабицикло[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, алкиниленовая, галогеналкиленовая, гетероалкиленовая, циклоалкиленовая или гетероциклиленовая группа могут быть описаны как, например, С₁-

 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 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 - $C(O)_2$ R'- может представлять собой как - $C(O)_2$ R'-, 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 $C\equiv N$.

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 С, 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, -О-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, сDNA, 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. -С(О)-.

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; Е- 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, могутсуществовать в различных изомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находится в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находится 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 90% по весу, более 91% по весу, более 92% по весу, более 93% по весу, более 95% по весу, более 96% по весу, более 97% по весу, более 98% по весу, более 99% по весу, более 99% 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 чистое 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 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 ех 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 x0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидратов, включая, например, моногидраты (x1), низшие гидраты (x2 представляет собой число, равняющееся больше x3 и меньше x4, например гемигидраты (x6 например дигидраты (x

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 находится 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 $\pm 10\%$. В определенных вариантах осуществления приблизительно означает $\pm 5\%$. 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 "непосредственного (например, образца) путем приобретения" "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 субъектачеловека. 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 c В симптомов, связанных состоянием. 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, a В других вариантах осуществления 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 "злокачественные включают виды рака (T. e. 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 типом тканей у субъекта. Иллюстративные заболевания, отличные пролиферативного, включают неврологические заболевания или нарушения (например, или болезнь экспансии повторов); аутоиммунные заболевания нарушения; иммунодефицитные заболевания или нарушения; лизосомные болезни или нарушение 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),

$$\begin{array}{c|c}
 & (R^2)_m \\
 & \downarrow \\$$

(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 ; W представляет собой N, C или $C(R^{3a})$; каждый из X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными, если позволяет валентность; каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -ORA, -

 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, - OR^A , - NR^BR^C , - $C(O)R^D$ или - $C(O)OR^D$; или каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу; R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -ORA, -NRBRC, -NRBC(O)RD, -NO2, -C(O)NRBRC, -C(O)RD, -C(O)ORD, -SRE 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^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - OR^{A1} ; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -ORA; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$; каждый из R^{B} и R^{C} независимо представляет собой водород, C_{1} - C_{6} алкил, C_{1} - C_{6} гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -ORA; или RB и RC вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^7 ; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил циклоалкил. гетероциклил. C_6 алкиленгетероарил; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; m равняется 0, 1 или 2; х равняется 0, 1 или 2; и у равняется 0 или 1.

Как в общем описано в данном документе, каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно

замещен одной или несколькими R1.

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, например моноциклический моноциклический гетероциклил, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. Моноциклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых осуществления А или В 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 А представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 5членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой моноциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R¹.

В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А или В независимо представляют собой бициклическое кольцо, содержащее конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 7-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых осуществления А представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В

некоторых вариантах осуществления А представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой бициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R¹.

В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, которое содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых осуществления В представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 10членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R¹.

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

представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления А или В 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 является моноциклическим, бициклическим трициклическим. В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А или В 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 R¹.

В некоторых вариантах осуществления А или В 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 А или В 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 А представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А или В 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 R¹.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А 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 А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота 6-членного азотсодержащего гетероциклила замещены, например, с помощью R¹. В некоторых вариантах осуществления А 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 В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В 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 В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. 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 В 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 В представляет собой азотсодержащий бициклический гетероарил (например, 9-членный азотсодержащий бициклический гетероарил), который необязательно замещен одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 4 атома азота. Один или несколько атомов азота 9-членного бициклического гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, замещенный одной или несколькими R¹.

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

$$(R^{1})_{0,12} = \begin{pmatrix} R^{1} \\ R$$

является такой, 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 А и В независимо выбран из

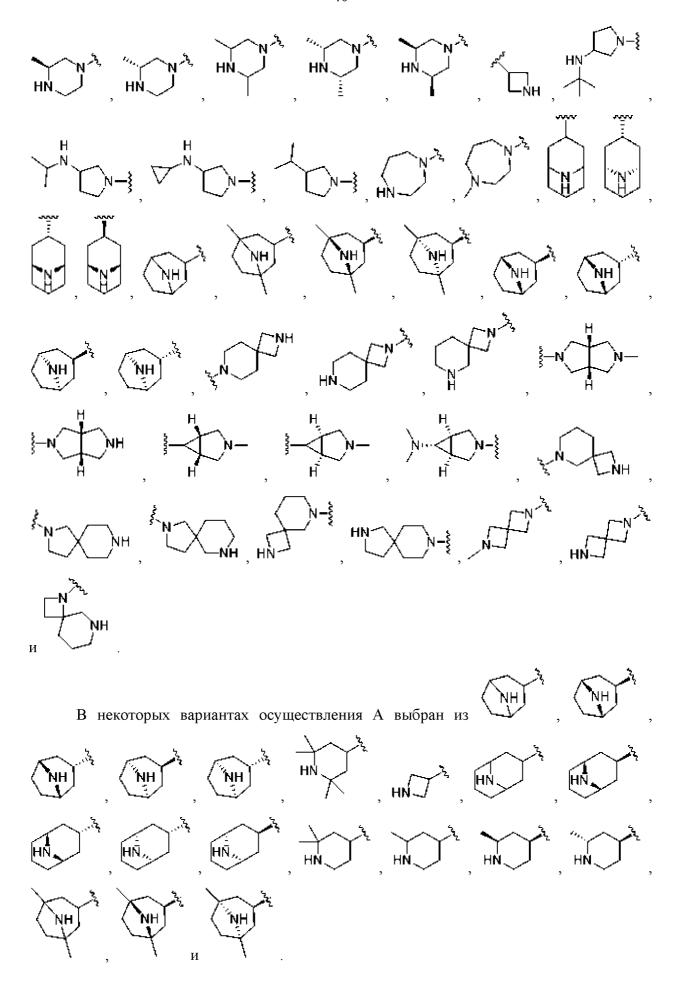
$$(R^{1})_{0.4} \longrightarrow (R^{1})_{0.8} \longrightarrow (R^{1})_{0.12} \longrightarrow (R$$

(R⁻)_{0-в} , где каждая R¹ является такой, 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 A выбран из $(R^1)_{0.8}$, R^1

$$(R^{1})_{0.8} \xrightarrow{\lambda_{1}} (R^{1})_{0.8} \xrightarrow{\lambda_{2}} (R^{1})_{0.10} \xrightarrow{\lambda_{3}} (R^{1})_{0.10} \xrightarrow{\lambda_{4}} (R^{1})_{0.10} \xrightarrow{\lambda_{5}} (R^{1}$$

 R^{1} , где R^{1} является такой, как определено в данном документе.



В некоторых вариантах осуществления А выбран из В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран из В некоторых вариантах осуществления А представляет собой И. . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой НК некоторых вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой НŃ В некоторых вариантах . В некоторых вариантах осуществления осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А А представляет собой представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой собой

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

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой осуществления А представляет собой - N . В некоторых вариантах осуществления В некоторых вариантах осуществления А А представляет собой представляет собой В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0.8}$, где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран из В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой В некоторых вариантах осуществления В представляет собой В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

В представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления В представляет

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

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

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой структуру формулы (A) или формулы (B):

осуществления В представляет собой

где каждый из J, K и M выбран из N и C(R'); R^1 является такой, как определено выше; R' представляет собой водород, галоген (например, фтор) или C_1 - C_6 алкил (например, метил); и р равняется 0, 1, 2, 3 или 4; при этом по меньшей мере один из J, K и M представляет собой N; и связи в кольце, содержащем J, K и M, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность.

В некоторых вариантах осуществления каждый из J, K и M независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой C(R'), и каждый из K и M независимо представляет собой M. В некоторых вариантах осуществления р равняется 0. В некоторых вариантах осуществления р равняется 1. В некоторых вариантах осуществления р равняется 3. В некоторых вариантах осуществления р равняется 3. В некоторых вариантах осуществления р равняется 4.

$$\{ (R^1)_p \quad (R$$

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

Как в общем описано в данном документе, каждый из L^1 и L^2 может независимо отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 -алкиленовой, C_1 - C_6 -гетероалкиленовой, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-группе, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 .

В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкилен (например, C_1 -алкилен, C_2 -алкилен, C_3 -алкилен, C_4 -алкилен, C_5 -алкилен или C_6 -алкилен). В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 -алкилен, например C_1 - C_6 -алкилен, замещенный одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1 -алкилен, замещенный одной R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - CH_2 - (или метилен). В некоторых вариантах

осуществления L^1 представляет собой -C(O)- (или карбонил).

В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 .

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкилен (например, C_1 -гетероалкилен, C_2 -гетероалкилен, C_3 -гетероалкилен, C_4 -гетероалкилен, C_5 -гетероалкилен или C_6 -гетероалкилен). В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой замещенный гетероалкилен, например, C_1 - C_6 гетероалкилен, замещенный одним или несколькими R^5 . 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^1 представляет собой - $N(R^4)C(O)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - $C(O)N(R^4)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой - $C(O)N(R^4)$ -.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой азот, который необязательно замещен R^4 . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой азот, замещенный R^4 . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой -N(R^4)-, например -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой замещенный гетероалкилен, например C_1 - C_6 гетероалкилен, замещенный одним или несколькими R^5 . 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^2 представляет собой -N(R^4)C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(R^4)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(R^4)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(R^4)-.

В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой азот, который необязательно замещен R^4 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой азот, замещенный R^4 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -N(R^4)-, например -N(CH_3)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -NH-.

Как в общем описано в данном документе, каждый из X, Y и Z независимо относится к $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, или $N(R^{3c})$, или O, и W относится к $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N или $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой либо N, либо $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

из X, Y и Z представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N или $N(R^{3c})$. B некоторых вариантах осуществления Х представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C(R³a) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления У представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления У представляет собой N(R^{3c}). В некоторых вариантах осуществления У представляет собой С(R^{3a}) (например, СН). В некоторых вариантах осуществления У представляет собой $C(R^{3a})C(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $N(R^{3c})$. B некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})C(R^{3b})$. B некоторых вариантах осуществления два из X, Y и Z представляют собой N, и другой из X, Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, СН). В некоторых вариантах осуществления один из X, Y и Z представляет собой С(R^{3a}) (например, СН), а каждый из других X, Y и Z независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой N, и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Xпредставляет собой С(R³a) (например, СН), и каждый из Y и Z независимо представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X, Y и Z независимо представляет собой N или $C(R^{3a})$, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Z представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Z представляет собой O, и связь между X и Y представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Z представляет собой O, и связь между Y и Z представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах осуществления у равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^1 представляет собой C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^1 представляет собой C_2 - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил (например, - CF_3). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 алкил (например, метил). В некоторых

 \mathbb{R}^1 собой вариантах осуществления представляет незамещенный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, незамещенный C_2 - C_6 алкинил, незамещенный незамещенный С₁или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых C_6 гетероалкил осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или несколькими R⁶. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R¹ 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_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкениленарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный C_1 - C_6 алкиленарил, незамещенный C_1 - C_6 алкениленарил, незамещенный C_1 - C_6 алкиленгетероарил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или несколькими R⁶. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой гетероциклил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкиленарил, замещенный одним или несколькими R⁶. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C_1 - C_6 алкениленарил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил, замещенный одним или несколькими R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими ${\bf R}^6$.

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 - R^1 0 представляет собой - R^1 1 представляет собой - R^1 2 представляет собой - R^1 3 представляет собой - R^1 4 представляет собой - R^1 5 вариантах осуществления R^1 6 представляет собой - R^1 6 вариантах осуществления R^1 6 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 (-NO₂). 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^6 .

В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^2 представляет собой C_2 - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -OR^A (например, -OH).

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} , R^{3b} или обе из них независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой -ORA (например, -OH). В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой -OR^A (например, -OH). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой -NR^BR^C. В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой -NR^BR^C. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой - $C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой - $C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой -C(O)OR^D. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой водород. В

некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил (например, -CF $_3$ или -CHF $_2$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой - R^5 представляе

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_2 - C_6 -алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -алкил, незамещенный C_2 - C_6 -алкинил, незамещенный C_1 - C_6 -галогеналкил или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный одним или несколькими R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероциклил, замещенный одним или

несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -OR A . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NR B R C . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NR B C C O) A D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NO A D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(O)NR B C C D некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(O)R D D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(O)OR D D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(O)OR D D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(O)OR D D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -SR E D. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -SR E D.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). 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 -OR^{A1} (например, -OH).

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил (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 циано. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой оксо. В

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой арил. 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_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $C(O)R^D$.

В некоторых вариантах осуществления R^B , R^C или обе из них независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, 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_6 алкил. 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_6 алкил. 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^7 .

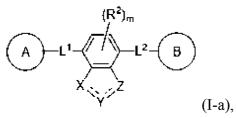
В некоторых вариантах осуществления R^D , R^E или обе из них независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил (например, бензил) или С₁-С₆алкиленгетероарил. В некоторых 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_6 алкил. 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_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^{E} представляет собой C_{1} - C_{6} алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{E} представляет собой C_{1} - C_{6} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления $R^{\rm E}$ представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления $R^{\rm D}$ 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 $R^{\rm E}$ представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления $R^{\rm D}$ представляет собой C_1 - C_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил.

B некоторых вариантах осуществления R^{A1} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{A1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления m равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления x равняется 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 y равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления y равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (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 ;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - OR^{A1} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - OR^A ; или

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

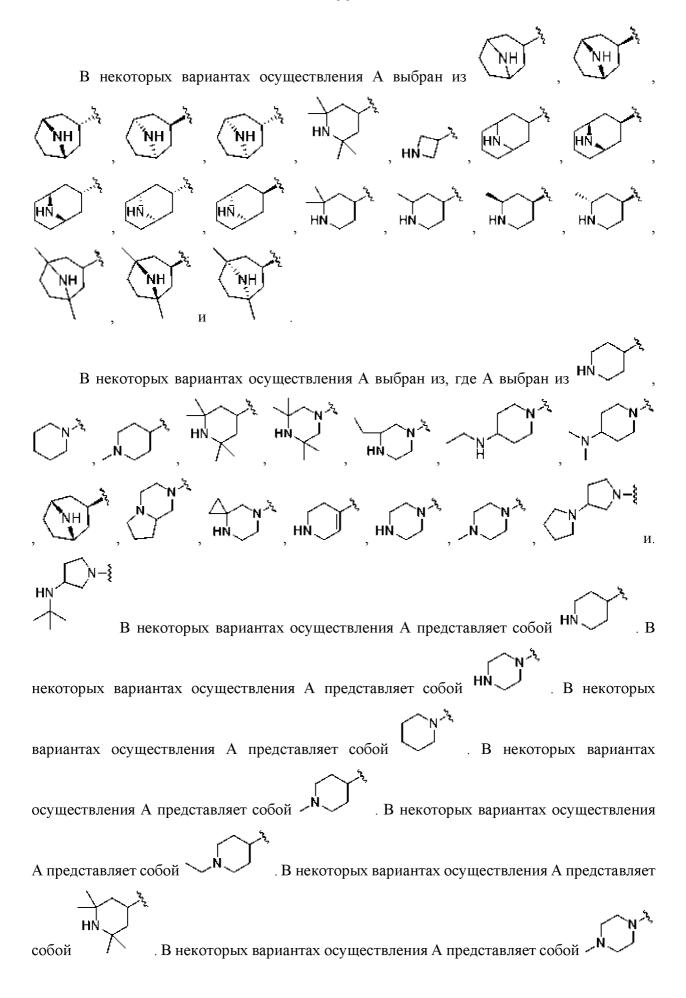
каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из $(R^1)_{0.8}$, R^1 $(R^1)_{0.10}$, R^1



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

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления . В некоторых вариантах осуществления А представляет А представляет собой -. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой собой В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0.8}$ $(R^1)_{0.4}$. В некоторых вариантах осуществления В выбран из -N \$-NN \$-NH В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Y

собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$, Z представляет собой $C(R^{3a})$, и X представляет собой O.

$$R^2$$
) R^2) R^2 R

В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой -O-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой -N(R^4)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует, представляет собой -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(R^4)-.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (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 ;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

 L^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или -OR A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - \mathbb{OR}^{A1} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил,

арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - 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^7 ;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В

некоторых вариантах осуществления A представляет собой R^1 , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой Н . В некоторых вариантах осуществления А

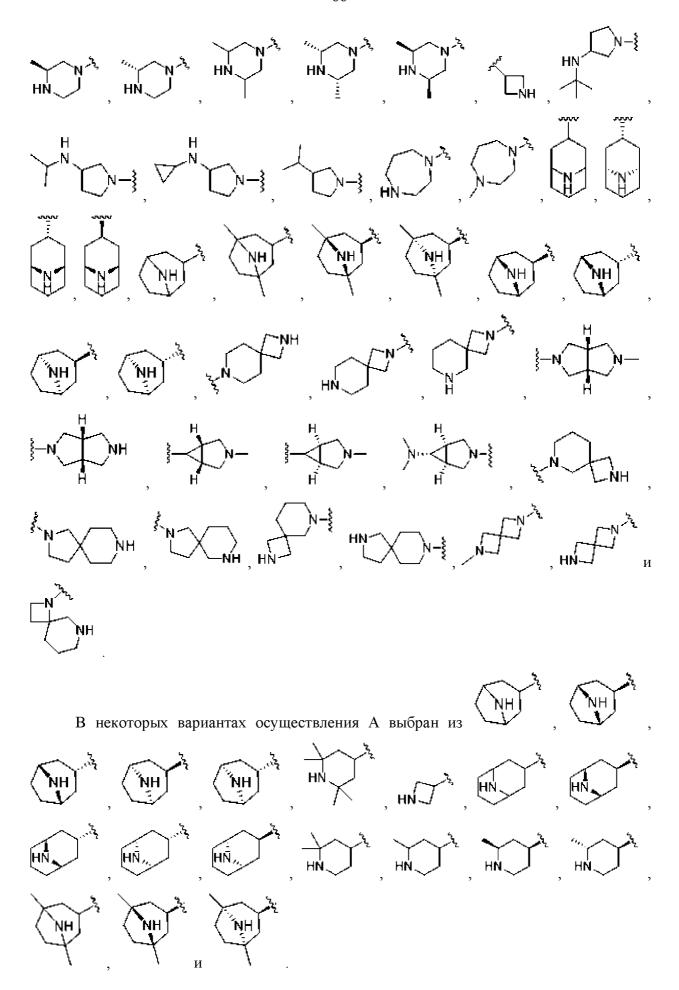
представляет собой Н

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой - $C(O)N(R^4)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(H)-.

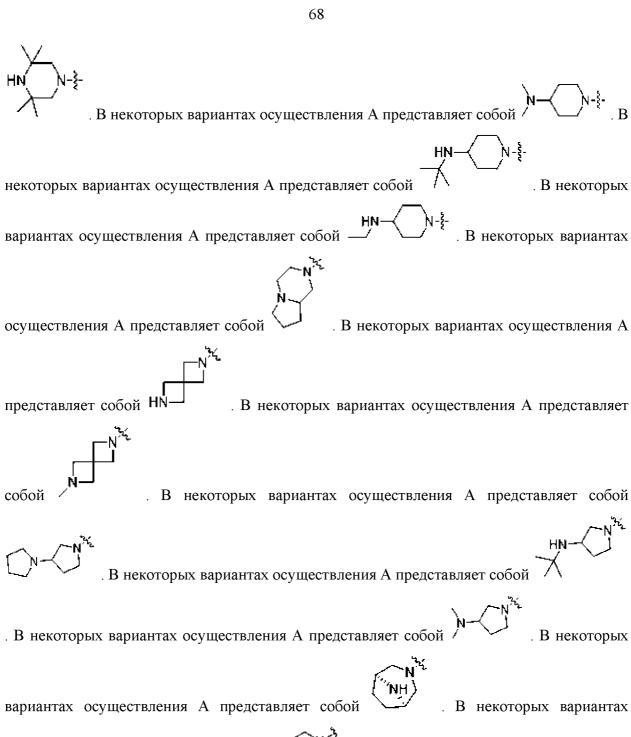
B некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. B некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. B некоторых вариантах осуществления

X представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой X (например, X). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой X (например, X). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой X). В некоторых вариантах осуществления X и X и X независимо представляет собой X и X и X независимо представляет собой X и X и X независимо представляет собой X и X представляет собой X предста

В некоторых вариантах осуществления A выбран из ${}^{\{R^1\}_{04}}$ $(R^1)_{0-10}$, где \mathbb{R}^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из



В некоторых вариантах осуществления А выбран из В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой В некоторых вариантах вариантах осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления осуществления А представляет собой -В некоторых вариантах осуществления А представляет А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой -В некоторых вариантах В некоторых вариантах осуществления осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления А представляет А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой собой



вариантах осуществления А представляет собой . 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 А представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0.9}$ $(R^1)_{0.4}$ $(R^1)_{0.4}$

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

$$= \left(\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} \\ \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \right) \left(\begin{array}{c}$$

В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , МН

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой

представляет собой

соединение формулы (І-с):

$$\begin{array}{c|c} (R^2)_m \\ & \\ R^{3a} & \\ \hline R^{3a} & \\ \end{array}$$
 (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^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый R^{3a} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или -C(O)OR D ;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1};

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - OR^A ; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В

некоторых вариантах осуществления A представляет собой R^1 , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах

осуществления A представляет собой HN . В некоторых вариантах осуществления A

представляет собой Н

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой - $C(O)N(R^4)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(H)-.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3a} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления каждый

 R^{3a} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3a} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

каждая R^1 является такой, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления B

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -OR^A (например, -OH). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из
$$\{R^1\}_{0.8}$$
, R^1 , R^1

$$R^{1}$$
, где R^{1} является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой но вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления

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

. В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления В выбран из ${(R^1)_{0.8}}$. В некоторых вариантах осуществления В выбран из В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (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^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или -OR A ;

 R^{3a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR A , -NR $^BR^C$, -C(O)R D или -C(O)OR D ;

 R^{3c} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - $C(O)R^D$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - \mathbb{OR}^{A1} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - OR^A ; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В

некоторых вариантах осуществления A представляет собой R^1 , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах

осуществления A представляет собой HN . В некоторых вариантах осуществления A

представляет собой Н

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой - $C(O)N(R^4)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -C(O)N(H)-.

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^{3a}$ независимо представляет собой водород

или C_1 - C_6 алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3).

В некоторых вариантах осуществления R^{3c} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления R^{3c} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

$$\begin{array}{c} N \\ N \\ R^{1} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.2} \\ (R^{1})_{0.3} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.4} \\ N \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.4} \\ (R^{1})_{0.4} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.4} \\ (R^{1})_{0.4} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.4} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.4} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.5} \end{array}, \begin{array}{c} (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.5} \\ (R^{1})_{0.5} \end{array}$$

каждая R^1 является такой, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления B

В некоторых вариантах осуществления А выбран из
$$(R^1)_{0.8}$$
, R^1 , $(R^1)_{0.10}$, R^1 , $(R^1)_{0.10}$, R^1 , $(R^1)_{0.10}$, R^1 , $(R^1)_{0.10}$

$$R^{1}$$
, где R^{1} является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из , , , ,

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой но вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления

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

. В некоторых вариантах

вариантах осуществления А представляет собой

осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления В выбран из (R1)0-8 . В некоторых вариантах осуществления В выбран из В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -OR A (например, -OH). В

некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0.

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

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

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 ;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или -C(O)OR D ; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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, алкинила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ;

каждый R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1};

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил,

арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - 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^7 ;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

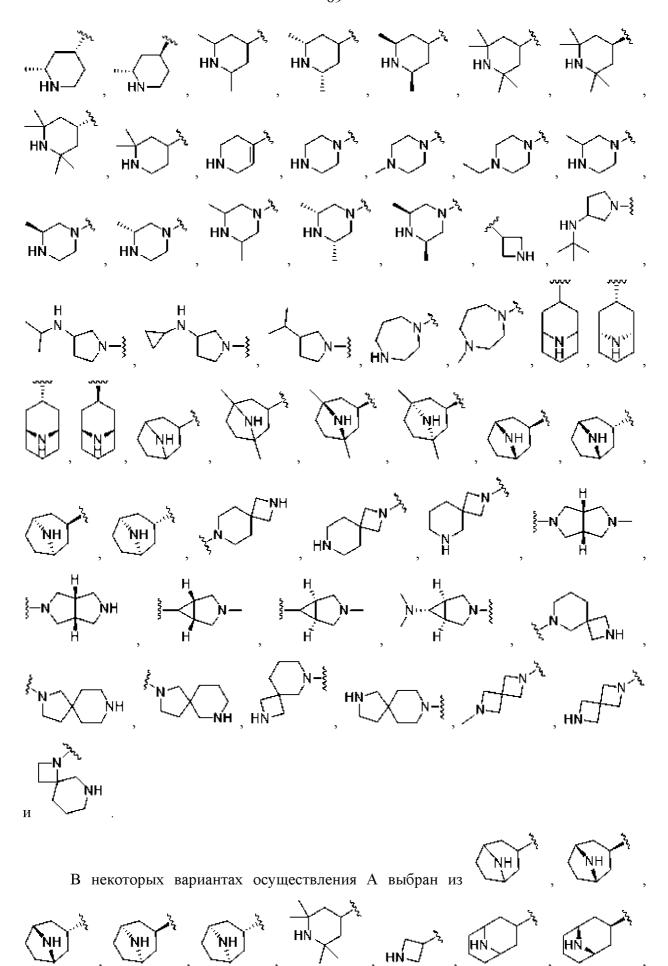
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из $(R^1)_{0.8}$, $(R^1)_{0.10}$, $(R^1)_{$

В некоторых вариантах осуществления А выбран из



В некоторых вариантах осуществления А выбран из

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

осуществления А представляет собой - N . В некоторых вариантах осуществления

В некоторых вариантах осуществления А А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой НК

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

. В некоторых вариантах осуществления А представляет

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

некоторых вариантах осуществления А представляет собой

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Каждый из X и Y независимо представляет собой N или $N(R^{3c})$, и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из Y и Z независимо представляет собой N или $N(R^{3c})$, и X представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, у представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой $C(R^{3a})$, и X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0.8}$, $(R^1)_{0.4}$, $(R^1)_{0.4}$

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

. В некоторых вариантах осуществления В выбран из,

. В некоторых вариантах осуществления В представляет

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I)

представляет собой соединение формулы (I-f),

$$A \xrightarrow{(\mathbb{R}^2)_m} L^2 \xrightarrow{(\mathbb{R}^1)_p} M$$

$$X \xrightarrow{\mathbb{R}^2} Z$$

$$X \xrightarrow{\mathbb{R}^2} L^2 \xrightarrow{\mathbb{R}^2} M$$

$$0 \xrightarrow{\mathbb{R}^2} \mathbb{R}$$

$$(I-f),$$

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 X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

 L^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждый из D, E, J, K, M и W независимо представляет собой N и C(R'), где по меньшей мере один из D, E, J, K, M и W представляет собой N, и связи в кольцах, содержащих D, E, J, K, M и W, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

R' представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или -C(O)OR D ; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - \mathbb{OR}^{A1} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - 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^7 ;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2;

р равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

х равняется 0, 1 или 2.

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

$$\begin{array}{c} (R^2)_m \\ D = K \\ M \end{array}$$

$$(R^1)_p$$

$$(I-g),$$

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 X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в

кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

 L^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждый из D, J, K и M независимо представляет собой N и C(R'), где по меньшей мере один из D, J, K и M представляет собой N; и связи в кольцах содержащих D, E, J, K, M и W, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

R' представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - $\mathbb{O}\mathbb{R}^{A1}$; каждый \mathbb{R}^{11} независимо представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -гетероалкил, \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -

галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - 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^{7} ;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2;

р равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

х равняется 0, 1 или 2.

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

$$\begin{array}{c|c}
A & O \\
R^{3a} & N - B
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{3a} & (I-h),
\end{array}$$

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 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый R^{3a} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -

галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - $\mathbb{OR}^{\mathrm{A1}}$;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - OR^A ; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В

некоторых вариантах осуществления A представляет собой R^1 , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах

осуществления A представляет собой HN . В некоторых вариантах осуществления A

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3a} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3a} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3a} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил (например, CH_3).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

каждая R^1 является такой, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления B

В некоторых вариантах осуществления А выбран из
$$(R^1)_{0.8}$$
, R^1 , $(R^1)_{0.10}$,

$$R^{1}$$
, где R^{1} является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой но вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления А представляет собой вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления вариантах осуществления

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

осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой некоторых вариантах осуществления А представляет собой В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0-8}$. В некоторых вариантах осуществления В выбран из В некоторых вариантах осуществления В выбран из

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

B некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

Таблица 1. Иллюстративные соединения формулы (I)

№ соединения	ивные соединения формулы (1) Структура
118	HN CH ₃
119	HN HN H
140	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
141	F N N NH
142	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
143	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

145	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
146	P N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
147	P O NH NH
148	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
149	NH ON NH
150	F O N NH

187	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
188	PH NH
189	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
190	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
191	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
192	F N N N N N N N N N

193	
194	
195	
196	
197	
198	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

199	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
200	F ON N
201	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
202	F N N N N
203	P P P P P P P P P P P P P P P P P P P
204	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

205	P N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
206	N T N N N N N N N N N N N N N N N N N N
207	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
208	L N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
209	
210	F N N N N N

211	
212	
217	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
218	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
219	HN N S S S S S S S S S S S S S S S S S S
228	HN N F
229	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N

230	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
231	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
234	HN N H
235	HN N H S S F
237	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
238	HN N N N N
239	F O NH NH

240	F O NH NH
241	F O NH NH
242	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
243	F O N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N
244	F O NH N
245	F O N N N N N N N N N N N N N N N N N N
246	HN O N N
247	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

249	HN HN F
250	F O N N
251	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & &$
252	HN HN F
253	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
255	F Z
256	F N
257	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
258	N N F

259	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ &$
260	NHN - N N N N N N N N N N N N N N N N N
261	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
262	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
263	D N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
264	N N NH NH
265	N-N NH NH
266	HZ CO
267	HN N

268	HN NH
269	HN N CI
270	HN NH NH NNH NNH NN NN NN NN NN NN NN NN
271	F Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z
272	N N N F
273	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
274	HN N N N
275	HN N F F

277	HN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
278	N HN O
279	O NHN NHN N
280	F N N NH
281	N-N O HN NH
282	N-N O HN—NH
283	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

284	HN N N N
285	HN N
286	HN N CI
287	CI NATIONAL PROPERTY OF THE PR

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, имидазо[1,2-b]пиридазинил); L² представляет собой -C(O)N(R⁴)- (например, -C(O)N(H)-); Х представляет собой C(R³a) (например, CH); У представляет собой C(R³a) (например, C(CH₃)); Z представляет собой O; у равняется 0, и m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 118 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, имидазо[1,2-b]пиридазинил); L² представляет собой -C(O)N(R⁴)- (например, -C(O)N(H)-); каждый из X и Y независимо представляет собой C(R³a) (например, CH); Z равняется O; у равняется 0, и m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 119 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-e) и (II-f) представляет собой одно из соединений 140-150.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, имидазо[1,2-b]пиридазинил); L¹ отсутствует или представляет собой -N(R⁴)-; и L² отсутствует или представляет собой -C(O)N(R⁴)- (например, -C(O)N(H)-). В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) соединение выбрано из соединения 118, 141, 228, 229, 242, 243, 269 и 277.

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 терапевтически 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 вводится 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.

"парентеральный", применяемый в данном документе, Термин внутримышечную, внутриглазную, подкожную, внутривенную, интравитреальную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрисуставную, 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 1,3бутандиоле. 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 0,0001 мг до приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1 мг до приблизительно 1 мг до приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1000 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, PHK-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, PHK 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 ргеmRNA) 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, РНКпредшественника, 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

последовательность-мишень). Иллюстративные гены, 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, CAMKID, CAMKKI, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARDII, CARKD, CASZI, CAT, CBLB, CBXI, 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, COLO, 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, FANKI, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR10P2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FL11, 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, GNAO, 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, IF144L, 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, LACEI, LAMAI, LAMA2, LAMA3, LAMBI, LARP7, LDLR, LEF1, LENGI, 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, MY0M2, MY0M3, 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, PAD14, 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, PEL12, 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, PLEKHMI, 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, PROXI, 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, SP11, 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 premRNA), 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-ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1, 769N13.6, 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, CALNI, CALU, CANTI, CANX, CAPI, CAPNI2, CAPS2, CARD8, CARHSPI, 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, COO8A, 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, CSGALNACTI, CSK, CSNK2AI, 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, DAGI, 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, ERRFII, 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, IP011, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANKI, KANKI,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, MRVII, 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, NAEI, NAGK, NAPILI, NAPIL4, NAPG, NARFL, NARG2, NATI, NATI0, 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, NOO2, 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, NXPEI, NXPE3, OARDI, OAT, OAZ2, OCIADI, 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, PAOR6, 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, RP5-1021120.4, 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, RUNXITI, 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, SLC4AA3, 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, TFP1, 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, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, *TMEM139*, TMEM150B, *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, 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, UOCC1, 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,RP11-158113.2, 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, ZNF845, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.

В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий последовательностьмишень, 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 ргеmRNA). 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, AAAguaaagu, AAAguaaauu, AAAguaaaaa, AAAguaaaau, AAAguaaaua, AAAguaaaug, AAAguaacac, AAAguaacca, AAAguaacuu, AAAguaagaa, AAAguaagac, AAAguaagag, AAAguaagcc, AAAguaaggg, AAAguaagau, AAAguaagca, AAAguaagcu, AAAguaagga, AAAguaaggu, AAAguaagua, AAAguaaguc, AAAguaagug, AAAguaaguu, AAAguaaucu, AAAguaccgg, AAAguacuag, AAAguacuuc, AAAguaauua, AAAguacaaa, AAAguacugg, AAAguacuug, AAAguagcuu, AAAguaggag, AAAguaggau, AAAguagggg, AAAguaggua, AAAguaguaa, AAAguauauu, AAAguauccu, AAAguaucuc, AAAguaugga, AAAguaugua, AAAguaugug, AAAguauguu, AAAguauugg, AAAguauuuu, AAAgucagau, AAAgucugag, AAAgugaaua, AAAgugagaa, AAAgugagag, AAAgugagac, AAAgugagau, AAAgugagca, AAAgugagcu, AAAgugaggg, AAAgugagua, AAAgugaguc, AAAgugagug, AAAgugaguu, AAAgugcguc, AAAgugcuga, AAAguggguc, AAAguggguu, AAAgugguaa, AAAguguaug, AAAgugugug, AAAguguguu, AAAguuaagu, AAAguuacuu, AAAguuagug, AAAguuaugu, AAAguugagu, AAAguuugua, AACguaaaac, AACguaaagc, AACguaaagg, AACguaagca, AACguaagug, AACguaaugg, AACguaugua, AACguaaggg, AACguaaguc, AACguaguga,

AACguauguu,	AACgugagca,	AACgugagga,	AACgugauuu,	AACgugggau,	AACgugggua,
AACguguguu,	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,	AAGguccuuc,	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,
AAGguugggg,	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,	ACAguggguu,

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,	ACGguggggc,	ACGgugggug,	ACGguguagu,
ACGgugucac,	ACGgugugua,	ACGguguguu,	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,
AGGguggggu,	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,	AGUguugggg,	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,
CAAguggguc,	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,	CAGguageca,	CAGguagcgu,
CAGguagcua,	CAGguageue,	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,	CAGguguggc,	CAGgugugua,	CAGguguguc,
CAGgugugug,	CAGguguguu,	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,	CAUguggguu,	CAUgugugug,	CAUguguguu,	CAUguuaaua,	CAUguuagcc,
CCAguaagau,	CCAguaagca,	CCAguaagcc,	CCAguaagcu,	CCAguaagga,	CCAguaagua,
CCAguaaguc,	CCAguaagug,	CCAguaaguu,	CCAguaauug,	CCAguacggg,	CCAguagguc,
CCAguauugu,	CCAgugaggc,	CCAgugagua,	CCAgugagug,	CCAguggguc,	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,	CGGguggguu,	CGGguguguc,	CGGgugugug,	CGGguguguu,
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,
CUGguggguc,	CUGgugggug,	CUGguggguu,	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,	CUUguggguu,	CUUgugugua,	CUUguuagug,
CUUguuugag,	GAAguaaaac,	GAAguaaagc,	GAAguaaagu,	GAAguaaaua,	GAAguaaauu,
GAAguaagaa,	GAAguaagcc,	GAAguaagcu,	GAAguaagga,	GAAguaagua,	GAAguaagug,
GAAguaaguu,	GAAguaauau,	GAAguaaugc,	GAAguaauua,	GAAguaauuu,	GAAguaccau,
GAAguacgua,	GAAguacguc,	GAAguaggca,	GAAguagguc,	GAAguauaaa,	GAAguaugcu,
GAAguaugug,	GAAguauguu,	GAAguauuaa,	GAAgucagug,	GAAgugagag,	GAAgugagcg,
GAAgugaggu,	GAAgugaguc,	GAAgugagug,	GAAgugaguu,	GAAgugauaa,	GAAgugauuc,
GAAgugcgug,	GAAguguggg,	GAAguguguc,	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,
GAGgugggga,	GAGguggggc,	GAGguggggg,	GAGgugggua,	GAGguggguc,	GAGgugggug,
GAGguggguu,	GAGgugguau,	GAGgugguuc,	GAGgugucau,	GAGgugugag,	GAGgugugau,
GAGgugugca,	GAGgugugcu,	GAGgugugga,	GAGguguggg,	GAGguguggu,	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,	GAGguugguu,	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,	GAUguguguu,	GAUguuagcu,	GAUguucagu,	GAUguucgug,	GAUguuuguu,
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,	GCGguguguu,	GCGguuaagu,
GCGguuugca,	GCUgcuguaa,	GCUguaaaua,	GCUguaagac,	GCUguaagag,	GCUguaagca,
GCUguaagga,	GCUguaagua,	GCUguaaguc,	GCUguaagug,	GCUguaaguu,	GCUguaggug,
GCUguauggu,	GCUgucagug,	GCUguccuug,	GCUgugagaa,	GCUgugagcc,	GCUgugagga,
GCUgugagua,	GCUgugaguc,	GCUgugagug,	GCUgugaguu,	GCUguggguu,	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,	GGGguggggu,
GGGgugggua,	GGGgugggug,	GGGguggguu,	GGGgugugcg,	GGGgugugua,	GGGguguguc,
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,	GUAguggugg,
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,	GUGguggguc,	GUGguguccg,	GUGguuagca,	GUGguuaggu,
GUGguuagug,	GUGguuugca,	GUGguuugua,	GUUguaaggu,	GUUguaagua,	GUUguaaguc,
GUUguaaguu,	GUUguaccac,	GUUguagcgu,	GUUguaugug,	GUUguauguu,	GUUgucugug,
GUUgugagcu,	GUUgugagug,	GUUgugaguu,	GUUgugggua,	GUUguggguu,	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,

IIA Compagne	IIA Canagagan	IIA Course con	IIA Causa aca	IIA Cananasa	IIA Compagnia
UAGguaagcc,	UAGguaagcu,	UAGguaagga,	UAGguaaggc,	UAGguaaggg,	UAGguaagua,
UAGguaaguc,	UAGguaagug,	UAGguaaguu,	UAGguaauag,	UAGguaauau,	UAGguaaucu,
UAGguaauga,	UAGguaaugg,	UAGguaaugu,	UAGguaauua,	UAGguaauuc,	UAGguaauuu,
UAGguacage,	UAGguacagu,	UAGguacauu,	UAGguaccag,	UAGguaccua,	UAGguaccuu,
UAGguacgag,	UAGguacgua,	UAGguacguu,	UAGguacuau,	UAGguacuga,	UAGguacugg,
UAGguacuuc,	UAGguacuuu,	UAGguagegg,	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,	UAGgugggaa,
UAGgugggac,	UAGgugggag,	UAGgugggau,	UAGgugggcc,	UAGgugggcu,	UAGguggguu,
UAGguggugu,	UAGguguaaa,	UAGgugugaa,	UAGgugugag,	UAGgugugca,	UAGgugugcc,
UAGgugugcg,	UAGguguggu,	UAGgugugua,	UAGgugugug,	UAGguguugg,	UAGguuaagc,
UAGguuagac,	UAGguuagcc,	UAGguuaggc,	UAGguuagua,	UAGguuaguc,	UAGguuagug,
UAGguucccc,	UAGguucuac,	UAGguuggua,	UAGguugguu,	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,
UCAguccca,	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,	UGGgcccgg,	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,
UGGguggggg,	UGGgugggua,	UGGguggguc,	UGGgugggug,	UGGguggguu,	UGGgugugga,
UGGguguguc,	UGGgugugug,	UGGguguguu,	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, UUGguaggcg, UUGguaggga, UUGguaggac, UUGguaggcu, 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, UUGguggggc, UUGgugggua, UUGguggguc, UUGgugggug, UUGguggguu, UUGguguggu, UUGguguguc, UUGgugugug, UUGguguguu, UUGguuaagu, UUGguuagca, UUGguuagug, UUGguuaguu, UUGguuggga, UUGguugguu, 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, UUUguguguc, и uGGguaccug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности И последовательности сайтов сплайсинга (например, 5'-сайтов последовательности сплайсинга) включают AAGgcaagau, AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag, AUGgcacuua, UAAguaaguc, UGGgugagcu, CGAgcugggc, AAAgcacccc, UAGguggggg, AGAguaacgu, UCGgugaugu, AAUgucaguu, AGGgucugag, AUGguagguu, GAGgucuguc, CAGguaugug, CAAguacugc, CACgugcgua, GAGgugacug, CCGgugagcu, CAGguacuuc, CAGgcgagag, GAAgcaagua, AGGgugagca, CAGgcaaguc, AAGgugaggc, CAGguaagua, CCAguugggu, AAGguguggg, CAGguuggag, CCGguaugaa, UGGguaaugu, CAGguaugag, AUGguaaguu, CAGgugaggu, AGAguaauag, UUGguggguc, UUUguaagca, CUCguaugcc, UAGguaagag, UAGgcaaguu, GGAguuaagu, GAGguaugcc, AAGguguggu, CAGgugggug, UUAguaagua, AAGguuggcu, UGAguaugug, CCAgccuucc, CCUguacgug, CCUguaggua, GAGguucuuc, CGUguucacu, CAGguacgcu, AAGguugccu, CGGgugggga, UAGgugggau, CGGguaagga, AAGguacuau, GGGguaagcu, ACGguagagc, CAGgugaaga, GCGguaagag, CAGguguugu, GAAguuugug, AUGgugagca, CGGguucgug, AUUguccggc, GAUgugugug, AUGgucuguu, AAGguaggau, CCGguaagau, AAGguaaaga, GGGgugaguu, AGGguuggug, GGAgugagug, AGUguaagga, UAGguaacug, AAGgugaaga, UGGguaagug, CAGguaagag, UAGgugagcg, GAGguaaaaa, GCCguaaguu, AAGguuuugu, ACAgcccaug, GCGgugagcc, CAGguaugca, AUGguaccua, CAAguaugua, CAGgugagga, AUGguggugc, UAAguggcag, UAGguauagu, CUGguauuua, AGGguaaacg, AUAguaagug, UUGguacuga, GGUguaagcc, GAGguggaua, GAUguaagaa, ACGgucaguu, UAAguaaaca, AAGguaucug, AGGguauuug, AAGgugaaug, CUGgugaauu, CAGguuuuuu, CAUguaugug, UUGguagagg, AAUguacagg, AAGguaugcc, CAGgugccac, UCGguauuga, AAGguuugug, CAUgugaguu, UUGguaaugu, GAGguaacuc, CAUguggguu, AGUguaggug, GAGguggcgc, CUGguaauug, GAGguuugcu, UGUguacgug, UAGguaaaga, CUAguaggea, UCUgugaguc, UCUguaaggc, CAGguuugug, GAGguagggc, AAGguaacca, ACUgugaguu, UAGguaauag,

AAAguaagcu,	AUGgugagug,	UAGguuugug,	AACguaggac,	GUAgcaggua,	GAGgucagac,
AGGguaugaa,	GAGguuagug,	CAGgcacgug,	GGGgcaagac,	CAGguguguc,	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,	AAUguguguu,	ACAguuaagu,	GAGgugugug,	AAGgcgggcu,
AUAgcaagua,	AAGguuguua,	CAAgcaaggc,	GUGguaauua,	UCUguucagu,	AGGguaggcc,
AAGguaucau,	UAGguaccuu,	AAGguaugac,	GGAguaggua,	UAAguuggca,	AGUgugaggc,
GAGguuugug,	UGGgucugcu,	CAGgugaucc,	CAGgucagug,	AAGguaaggg,	CAGgugcagu,
GAGguggguc,	GCUgugagug,	AAGguggagu,	GGGgucaguu,	AGCguaagug,	AGAguaugaa,
GGGguagggu,	AAGgccagca,	CGAguaugcc,	GUGgugagcg,	AAUguaaauu,	CAGgugcgca,
GGUguaugaa,	CUUgugaguu,	AAGguaucuc,	AGAguaagga,	UAGguaagac,	GAGgugagug,
CAGguguguu,	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,	GUAguguguu,	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,	AUGguaugge,	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,	AAAguguguu,	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,	AUGguggguu,
UAGguaaguu,	CUGguaaauu,	CCGguaagga,	GAGgcaggca,	CAUguaagug,	AAGgugccua,
UUGguaggga,	AAGguaaaca,	CGGgugugag,	GGGgugugag,	UCCguggguc,	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,	CAGguugggg,
CCUgugcugg,	AAGguaugau,	AGGguagagg,	AAGguggguu,	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,	AAUguggggu,	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,	UGAguguguc,	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,	CGGguggguu,
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,
CCGguggguc,	CAGguauucu,	UGGguaacgu,	UUGgugagag,	UAGguacccu,	GGGgugcguc,
AAGgcaggag,	ACGguacauu,	GAGguaguua,	CAGguauggg,	UUUguguguc,	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,	AAGguugggg,	AAGgugaauu,	GGGguuaguu,	ACGguaaggc,	CAGguuuaag,
CUGguaaguu,	GGGgugagag,	UGGguggguu,	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,	UGGguguguc,	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,	CUGguggguc,	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,	GAGguggggc,	UGGgucaguc,	GCAgugagua,
CAGguugcuu,	AGGguagagu,	UAGgucaggu,	CGCguaugua,	GAGguauuaa,	CAGguaaacu,
AAAguaaguu,	GGGgucuggc,	GCUguggggu,	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,	AGGguggaag,	CAGgugcgag,	UAGgugcucc,	AAGguggugg,
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,	GAGguggggg,	UAGguaauuc,
AAGgcauggu,	AGAguaagca,	AAGguaggaa,	CAAguaagua,	ACUguaauug,	CAGgucugug,
UCGguaccga,	CUGgugagag,	AAGguuugcu,	AUGguaccac,	UAAguuaguu,	CAGguaggac,
AGAgugaggc,	CGAgucagua,	CAGgucugag,	GAGguggugg,	ACGguauugg,	GCUgcgagua,
CUGguaagug,	GUGgugagau,	GGGguuugau,	UCUgugagug,	CUUgucagua,	GAGguaaaac,
UCUguaagau,	CCAguaaguu,	CAGguaaagu,	GCGgugagca,	UAAguaagag,	CUGgcaggug,
GAGguaaggg,	UGAguaaguu,	GAGgugagac,	GCUgucuguu,	AAGguaacaa,	GAGguaacgg,
CUGguauucu,	CAAguaacug,	AAGguggggu,	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,
CUGguguguu,	GAGgcaugug,	CAGgcaagag,	UUGguaagaa,	GAGguguggg,	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,
GUGguggcug,	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,	AGGguggggu,	CCUguaaguu,	UGAgugaguu,
GGAguaugua,	CAGgugaccu,	AAAguacgga,	GAGguacaga,	GAUguaggua,	GGGguaauug,
UAGguggguu,	GUGguacgua,	AAGguacagc,	GAGgugaaga,	GGGguaagca,	UGAguagguc,
GGGguaaguu,	AUUgugaguu,	UCAguaagac,	AGUgugagcu,	AAGgcaaaac,	CUGgugaguc,
AAGgucucug,	GAGgcugugc,	AGAgugagac,	GAGgugaugu,	AGAguauggu,	UGGguggguc,
GCUgcugagc,	CAGguagcug,	UAGgucagaa,	CCGguaggug,	GCAguaugau,	CAGguuucag,
GAGguuugcc,	GGGguggggg,	AAGguacaua,	UGGguguguu,	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,	AAGguguguu,	CUGgucagug,	AAGgugggac,	GUGguaguag,
CUAguuuagg,	CCCgccccau,	GCUguacugc,	GAGguaauau,	UAGguuggug,	AAGguccaac,

UAGgugagga,	GUGguaaguu,	AGUgugagag,	AAUguacaug,	UUGgcaggug,	UAGguuauug,
CAGguacuga,	GCGguggguc,	UGUguaagau,	GAGgugagua,	GCAgcccgg,	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,	CAGguggggg,	ACUgcaggug,	UAGguauguu,
GGAgcaagug,	UCGgugccuc,	CAAguaacuu,	GAGguaacca,	CAGguaauau,	GGAguaagaa,
GAGguaccuu,	AGGguaagga,	CCUgugaguc,	GAGguaaugg,	AUGguguguc,	GGGgugagua,
AGGgucaggu,	UGGguaaggg,	AGGguagguu,	AUAgugaguu,	CCCguaggcu,	ACAguaugua,
GACgugugua,	GCGgugagga,	CAGgugaccc,	UAAguuuagu,	ACAguugagu,	CGGgugaggg,
CAGguggauu,	CGGguagagg,	UAGgugcgug,	GGGguaagaa,	GAGguggggu,	CACguggguu,
ACGguaauug,	AGAgugaguc,	UUGgcuccaa,	AAGgugaugc,	AAGguugguc,	AGCguaaguu,
AUUguaugua,	UCAguuaagu,	CAAguacgug,	CAGgugcgug,	CAGguaggua,	AUGguggggu,
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,	CUUguggguu,
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,	CAGgugggga,	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,	UAGgugggcg,	GCGgucaguu,
GGGguggguc,	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,	AGGguguguu,
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,	AAGguggggc,	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,	CAGguggguc,	AAGguaccga,	CCAguaauua,	GUGguaugcg,
AUGgugcgcu,	CAGgucuaug,	AAGguauuua,	CUAguaagau,	AGAguaauuu,	GAGguaacgu,

AAGguagcca,	CUGgucccgg,	GAGguccuuc,	ACGgucaccc,	AAGguaauac,	CAGgugcaug,
AUGguaauag,	UUUguaacac,	UGGguaugau,	CAGgccccc,	AGAguaguaa,	AGUguaagaa,
GAAguauguu,	CAGgugugca,	UUGgugaggg,	UGGguugguu,	CAGguacgua,	GAGgugcggc,
UCUguacggg,	CGGgugcgug,	UACguaagug,	CAUguaagga,	CAGgugacgg,	GAUguaugcu,
UCUgcaauuc,	UGAguaaggc,	GAGguauauu,	AGAgugaguu,	AAGguaagcu,	UAGgugaagu,
CAGguuagua,	UAUguaagug,	UUGguggggg,	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,
AGGguggggg,	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,	GAGguggucg,	UCAgugaguc,
AAAguaagca,	GAGgucuggu,	GAGguaauua,	GUAguaagua,	AAGgugggga,	UCUgugagca,
GAAguucgug,	ACGgugaggc,	UCAgugagua,	UAGguaguug,	GGUgucuggg,	GGGguaagug,
GAGguggguu,	UGUgugaguu,	CAUguaagua,	AAGguaggug,	AAUguaggag,	GAGgcacguc,
CAAguacauu,	UUGguacaga,	GAGguaguag,	AAAgugaggg,	UUGgucagug,	AGGgugaguc,
CAGgugaaca,	GGUgugggcc,	CGGgugagcu,	GGGgugaguc,	ACAgugagag,	AGGgugaggu,
GCUguaaguc,	AUAguagguu,	CAGgcaugug,	AAGguaaguu,	CAGguccgug,	GAGgcaggua,
AUGguggaag,	AUGgugggcg,	GAGgugagaa,	AGUgugagca,	UUGguaagua,	CAAguaagca,
GGUgugagcu,	CCCgugggua,	CAGguagaau,	CAGgcugagc,	CUGguggccc,	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,	CCAguguggc,	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,	
CUGguggguu,	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, 5'-сайтов последовательности CAUguacuuc, сплайсинга) включают UCCguaaguu, GUGguaaacg, CGGgugcggu, AGAguaaagg, CGCgugagua, AGAgugggca, AGAguaagcc, AGAguaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa, UGAguaagac, AGAguuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau, CAGgucccuc, AGAguaaugg, GAGgucuaag, AGAguagagu, AUGgucagua, GAGgccuggg, AAGguguggc, AGAgugaucu, AAGguaucca, UUCguaagua, UAAgugggug, GCCgugaacg, GAGguugugg, UAUguaugca, UGUguaacaa, AGGguauuag, UGAguauauc, AGAguuugug, GAGgucgcug, UGAguacuug, GAGgucaucg, ACGguaaagc, CGAgucgccg, CUGguacguc, AGGguauugc, GAAgugaaug, CAGaugaguc, UGGguauugg, UGAguaaaga, GUGguuccug, UGAgcaagua, UAUguaagag, AAGgucuugc, AAAgcaugug, AGAguacagu, GUGguaaucc, CAGguagagg, AAGguacaac, UGGgcagcau, CCGgucauca, CCGguuugua, UGAguaaggg, GAAguaugua, GGGguageue, 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, UCUguaugca, GGGguacuuu, GCAguguaaa, UUAguaugua, AAUguaaaau, AGAguaaauu, GAAguuugau, AAAguagauu, UGUguagagu, UGGguaagcg, CGGguucagg, AGGguacgac, UCGguaagaa, AGGguuggca, AAAguacagu, UAAguuaagg, AUGguaaugu, GUGguuuuac, AAGguagece, AUGguucagc, AAGguacuua, AAGguccgug, AGAguaacaa, GCGgugaggc, UAGguaagcg, AUGguaccuu, GCCguggugg, CUGgugcguc, CAGguggaaa, AAAgucugua, GAGguaaccc, AGAguauggg, UAUgccccug, AAGgugccag, ACGgugcggc, AGGguacuga, AGAguaagcg, CCAgugugug, CUGgcaaggg, GAGguagacg, CGGgugcggg, GAUguaagcu, AUUguauuua, UGCgugagug, CUGgucuaua, GAGgugcuag, GAGgugccau, CAGguacguc, GAGguucagc, AACguaagaa, AGAguaguac, AAGguaacgg, UAGgugugac, CCGguaauag, CAGguaauga, AUCgucaagg, CAGguaccag, UUUguaauug, AAUguacgaa, CUGguagaug, GGGgugcagu, AGUgugagaa, GGGguuuuau, CCUguccccu, AUUgugaagu, AAGguaaacg, UACgucgugg, AAGgugccau, GGGgucccag, UAUguauggu, CGGguaauua, CGGguacucc, CAGgugacuu, AGUguggguu, AGAguauggc, AAGgccaaca, AAAgcaagua, UCAguagguc, GUGguggcgg, CAUguauccu, UCGgugagcc, AUAguugggu, AAUguuagcu, AUGgugaaug, UGAguccacu, CGGguaaugu, UCUguaggug, CCGgugaggc, CUAguaagag, CGGguggggc, UGUgccaauu, UCGguaagcc, UAUguaggug, UUGgugggcc, CGAguaagca, GAGgcugggc, AGAguaacuu, ACGguagguc, CAGgcccaga, CCGguggguu, AAGgugacgg, GGGguacagc, CAUguaaguc, AUUgugagaa, UGUguaagga, UUUguaagau, AGGgucauuu, UGGguuuguu, CGAguaagcc, GUGgugugua, AUGguauaac, UGGguacgua, AAAguagagu, UCGguaacug, AGAguaauga, AUGguggguc, AGAguaauau, CAGguacugg, UAAgucaguu, GCGguagaga, ACAguauguu, UAGguuucuc, AAGgugaugg, GAUguacguc, GAGgcauggg, AUAgcuaagu, GUAgucugua, AAGgugaacg, GUGguggucg, GAGguugauc, UGAguggguu, ACUguacgug, CUGgugacug, CAAguuaagc, GAGguaccca, AACguaacuu, CAGguuacua, AGAguuaguc,

UGGgcacguc,	AGUguauggu,	AAGguugcaa,	CAGguuguua,	AAGgcauccc,	GAUguaaggc,
AGGguacggg,	GAGgucaaag,	CAAgugagcg,	AGAguaaucu,	UCGguagcug,	AAAguaguag,
CAGguucguc,	CGUguaugaa,	AGUguaaaaa,	AAGgucucac,	UAGguggagc,	UGAguaggug,
AGAguaugcc,	GAGguugcau,	CAAguaagag,	UCUgugugcc,	GAGgugaugc,	GGGgugauaa,
CCCgugagcc,	AGAguaacug,	GCGguaagua,	AGAguacauc,	UCGgucuggg,	UAAguaucuc,
GGCguagguu,	AGAguacgcc,	GAUgucuucu,	AGGgcaaggu,	CGAguaugau,	AUGguagagu,
CAAguacgag,	UCGguaugau,	CCGguguguu,	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,
AGGguggggc,	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,
AGAguggguc,	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,
GAGguagece,	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,
UCAguguggg,	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,	CGGguggugu,	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,
AAGguggguc,	CACguaagug,	AGUguaauga,	AAAgugugua,	GGAgugccaa,	CACgugaguu,
AAGguuggau,	UAUguaaaua,	CUGguaggaa,	UAUguaaacu,	AAUguauuuu,	CUGgcaagug,
UGUgugguau,	UAUguauguu,	UUGgugacuc,	GGAguaaggu,	AAGguagaug,	UGGguagggu,
AAUguaauuc,	GUGguauggc,	GGAguggguu,	AGGguaccac,	UAGgugacag,	ACAguaggca,
AUGguuugaa,	GCAguaacua,	CCGguaggua,	AGAguaggcc,	AAGguugaca,	CUGgugugua,
GAAgucuguc,	UGGgcucgga,	CAGguagccu,	AGAguaggua,	UAAguauguc,	CUGguauauc,
GAGguguguu,	AUGgugcaug,	AAGguacgcc,	UGAguaacua,	GAGgugacag,	GUUguccugu,
UUGgugucuu,	AAUgugaagg,	UUGguggaua,	UAGguguguu,	CUGgcaaguu,	GCAguaagau,
GCGguggaaa,	UGCguccagc,	AAAguggagu,	CGUgugagcc,	AGAguacugu,	CAGguauagc,
UACguaagga,	AAGgucuuua,	AAGguggucu,	GGGguaaauu,	UCAgugagga,	AGAguacguu,
GAGgucguca,	UAGguuugau,	CAUguaaacc,	AAGguggcac,	CAGguagaug,	AACguaaaag,
UAGgucucug,	AUAguaggug,	UAGgcaagag,	UAGgcacggc,	AAGgucuuca,	CCAguaugcu,
CAAgugaguu,	CAGgucucaa,	CAGguuacau,	GGAgugagca,	AGAguacgca,	CUGguguugg,
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,	GAAguggguu,	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,	CAUguggguc,
UUGguuuguu,	CAGguucugu,	ACGguaagcg,	CUGgucagua,	UCAguaggcu,	UGAguaggac,
CAGguuuuaa,	GAGguguccc,	AGGguggguu,	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,	AUGguggggc,	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,	UUUguggguu,	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,	CAGguagece,
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, AAGgugcca, UAUgugguau, GAGguacaau, AAGguggggg, GGAguaggug, и UAGgugacuu.

В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGA. В некоторых осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, вариантах последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ААА. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'содержит AAC. \mathbf{B} некоторых сплайсинга) вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ААU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ААС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит АСА. 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 САИ. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит САС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит САG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'сплайсинга) содержит GAA. B 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'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. B 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'сплайсинга) содержит UUG. B 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 СUС. 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'-CCU. В сплайсинга) содержит некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ССС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ССА. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ССС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'сайта ACU. В сплайсинга) содержит некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит АСС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит АСС. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'осуществления сайта сплайсинга) содержит AGU. В некоторых вариантах 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'сплайсинга) содержит UAA. B некоторых вариантах последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит СGC. 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 В сплайсинга) содержит CGG. 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 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 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 co стороны почек. В одном варианте осуществления 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, peryлирующий 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 U1, 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*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPA*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPC*, *HNRNPC1*, *HNRNPL1*, *HNRNPD*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPC1*, *HNRNPL1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPUL1*, *HNR*

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 кислотемишени (например, PHK, 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, PHK, 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 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 образование петли или изгиба в нуклеиновой кислоте. В одном варианте осуществления изменение предусматривает стабилизирование петли или изгиба в нуклеиновой кислоте. В одном варианте осуществления изменение предусматривает удаление петли или изгиба в нуклеиновой кислоте. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота 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 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 состояние предусматривают пролиферативное заболевание (например, 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 метаболическое состояние, нарушение, лизосомную болезнь, респираторное состояние, почечное заболевание или инфекционное заболевание у субъекта. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение предусматривает заболевание, состояние гаплонедостаточностью, аутосомно-рецессивное заболевание (например, с остаточной функцией) или нарушение, связанное с активацией паралога. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает аутосомнодоминантное 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 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 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.

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 глиобластомы, (например, менингиому, виды глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронха; карционоидная опухоль; рак шейки шейки матки); (например, аденокарцинома хориокарциному; 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); гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; семейную 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, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (СМL) (например, В-клеточный СМL, Т-клеточный СМL) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-крупноклеточная лимфома), хронический лимфоцитарный фолликулярная лимфома, лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), виды лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (например, виды лимфомы лимфоидной ткани

слизистых оболочек (MALT), лимфома из В-клеток маргинальной зоны лимфатического узла, лимфома из В-клеток магринальной зоны селезенки), первичная медиастинальная Влимфома Беркитта, лимфоплазмацитарная лимфома (т. клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточная NHL, такая как Тлимфобластная/-ый лимфома/лейкоз из клеток- предшественников, периферическая Тклеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, фунгоидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, Тклеточная лимфома из внеузловых клеток-натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита и лимфома); анапластическая крупноклеточная смесь одного или нескольких лейкозов/лимфом, описаных выше; и множественную миелому (ММ)), 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); печени рак (например, гепатоцеллюлярный рак (НСС), 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); миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, мезотелиому; истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET),агногенную миелоидную известную миелофиброз метаплазию (AMM), также как (MF)хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (СМL), 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 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 (ВСС)); рак тонкого кишечника (например, рак апендикса); саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзная гистиоцитому (МFH), 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 (РТС), 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 ОΤ 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, 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 (РВР), 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, пантотенаткиназаассоциированную 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 гуампаркинсонизм-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 иммунодефицитные заболевания, нарушения и состояния включают артрит (например, ревматоидный остеоартрит, подагру), болезнь Шагаса, артрит, обструктивную болезнь легких (СОРД), дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, болезнь Кавасаки, анкилозирующий спондилит, IgAтромбоцитопеническую нефропатию, идиопатическую 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; моноцитопению и комплекс Mycobacterium avium/дефицит синдром Эмбергера; B-NK-лимфоцитов; дендритных клеток, моноцитов, 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.

осуществления заболевание, определенных вариантах отличное 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, вентрикулярную, или обе), сердечную недостаточность, артериосклероз, атерому, атеросклероз, гипертрофию сердца, аневризму сердца или сосудов, дисфункцию кардиомиоцитов, обструктивную болезнь сонной артерии, повреждение эндотелия после РТСА (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 (РАОD), реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани, рестеноз, инсульт, тромбоз, транзиторную ишемическую атаку (ТІА), 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.

определенных вариантах осуществления заболевание, отличное 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 кислотноосновный дисбаланс, митохондриальное заболевание, синдром изнурения, нарушение 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 осуществления заболевание, вариантах 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 поликистозную болезнь И почек, почек 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 относится 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. гаплонедостаточностью гену, указанное характеризуется ПО отношению 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 связанные с гаплонедостаточностью, включают синдром Робинова, состояния. кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, болезнь Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сириса 2, синдром делеции 1р35 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 Скрабанамегалоцефалия-полимикрогирия-полидактилия-Дирдорфа, эритроцитоз, синдром 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 y взрослых, гипотиреоз, синдром Куллера-Джонса, рак 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, В- 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 более 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной аутосомно-рецессивным заболеванием c остаточной 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-1антитрипсина, болезнь Гоше, Х-сцепленный ретиносхизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (болезнь Санфилиппо В), дефицит DDC, буллезную эпидермолизную дистрофию, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию 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 относится к моногенному заболеванию, при котором мутантный ген является доминантным геном. Такие заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью продукта гена (например, уровнем продукта гена более 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной с аутосомно-доминантным заболеванием. Иллюстративные аутосомнодоминантные заболевания включают болезнь Хантингтона, хондродисплазию, дефицит Элерса-Данло, антитромбина III, болезнь синдром Жильбера, 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 фармацевтического(-их) средства(-в) без дополнительного(-ых) соединений 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, ¹Н или ¹³С), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимое излучение), масс-спектрометрия (МЅ) или с помощью хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (НРLС) или тонкослойная хроматография (TLC).

Протонный ЯМР Спектры 1 Н ЯМР регистрировали в растворе CDCl₃ в пробирках с внешним диаметром 5 мм (Wildmad) при 24°C и получали на BRUKER AVANCE NEO 400 при 400 МГц для 1 Н. 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, \emptyset 4,6×50 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 CH₃CN; или на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Poroshell HPH-C18 (C18, \emptyset 4,6×50 мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза A: вода/5 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза B: CH₃CN.)

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. Shimadzu, колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 Å - 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 3 В до 3 В за 2 мин; градиент 2: от 5% В до 35% В за 6 мин; градиент 3: от 3 В до 33 В за 6 мин; градиент 4: от 5% В вплоть до 45% за 6 мин; градиент 5: от 3% В до 23% В за 6 мин; градиент 6: от 10% В до 60% В за 8 мин; градиент 7: от 5 В до 45 В за 10 мин; градиент 8: от 10% В вплоть до 47% В за 10 мин; градиент 9: от 10% В вплоть до 50% В за 8 мин; градиент 10: от 10% В до 48% В за 10 мин; градиент 11: от 20% В до 52% В за 8 мин; градиент 12: от 20%

В до 50% В за 6 мин; градиент 13: от 20% В до 43% В за 8 мин; градиент 14: от 15% В до 45% В за 8 мин; градиент 14: от 10% В до 55% В за 8 мин; градиент 15: от 5% В до 38% В за 10 мин; градиент 16: от 10% В до 35% В за 8 мин; градиент 17: от 5% В до 42% В за 8 мин; градиент 18: от 5% В до 30% В за 8 мин; градиент 18: от 5% В до 40% В за 8 мин; градиент 19: от 5% В до 45% В за 8 мин; градиент 21: от 5% В до 37% В за 8 мин; градиент 22: от 5% В до 65% В за 8 мин; градиент 23: от 10% В до 65% В за 8 мин; градиент 24: от 5% В до 50% В за 8 мин.

Условия 2. Колонка: колонка Xselect CSH OBD 30 * 150 мм 5 мкм, н.; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 10 В до 55 В за 8 мин; градиент 2: от 5 В до 50 В за 8 мин; градиент 3: от 10 В до 60 В за 10 мин; градиент 4: от 10 В до 40 В за 8 мин; градиент 5: от 5 В до 65 В за 8 мин; градиент 6: от 3% В до 63% В за 6 мин; градиент 7: от 10% В до 52% В за 8 мин; градиент 8: от 5% В до 37% В за 8 мин; градиент 9: от 10% В до 38% В за 8 мин; градиент 10: от 3% В до 75% В за 8 мин; градиент 11: от 10% В до 42% В за 8 мин; градиент 12: от 15% В до 40% В за 10 мин; градиент 13: от 10% В до 60% В за 8 мин; градиент 14: от 5% В до 35% В за 8 мин; градиент 15: от 15% В до 36% В за 8 мин.

Условия 3. Колонка: EP-C18M 10 мкм, 120 Å; подвижная фаза А: вода (1 ммоль/л HC1); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В за 35 мин.

Условия 4. Колонка: Poroshell HPH-C18, 3.0 * 50 мм, 2.7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1.2 мл/мин; градиент 1: от 10% В до 95% В за 1.2 мин, выдерживают 0.5 мин.

Условия 5. Колонка: X Select CSH OBD 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 3% фазы B вплоть до 18% за 6 мин.

Условия 6. Колонка: X Select 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% фазы B вплоть до 3% за 2 мин; градиент 2: от 3% B до 18% B за 8 мин.

Условия 7. Колонка: X Select CSH OBD 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% муравьиная кислота); подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 3% фазы B вплоть до 20% за 8 мин.

Условия 8. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм х 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0.05% HCl); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 5% B до 35% B за 8 мин.

Условия 9. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм х 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 10% В до 70% В за 8 мин; градиент 2: от 15% В до 55% В за 8 мин; градиент 3: от 5% В до 65% В за 8 мин; градиент 4: от 5% В до 45% В за 8 мин; градиент 5: от 15% В до 45% В за 10 мин; градиент 6: от 15% В до 70% В за 8 мин; градиент 7: от 5% В до 50% В за 8 мин; градиент 9: от 20% В до 44% В

за 10 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: CHIRALPAK IG, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MTBE (0,1% DEA), подвижная фаза В: этанол; скорость потока: 20 мл/мин; градиент 1: от 50% В до 50% В за 18 мин.

Флеш-хроматография с обращенной фазой. Очистку посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой проводили с применением одного из следующих вариантов условий.

Условия 1. Колонка, С18; подвижная фаза: МеОН в воде; градиент 1: от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ, 254 нм.

Условия 2. Колонка: силикагель; подвижная фаза: MeOH в воде; градиент 1: от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ, 254 нм.

Общие схемы синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением протокола синтеза, проиллюстрированного на одной из схем A, B или C.

Схема А.

Стадия 1 и 2

Стадия 3 и 4

$$CO_2$$
Ме CO_2 Ме

Схема А. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I), где A, B, W, X, Y, Z, R^2 и m являются такими, как определено в данном документе, и каждая из LG^1, LG^2

100°C

и LG³ независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген, - $B(OR^{12})_2$). В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки у равняется 0.

Иллюстративный способ получения соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (II-I), представлен на схеме А. На стадии 1 В-2 получают посредством обработки B-1 смесью 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, хлорида изопропилмагния (iPrMgCl), хлорида лития (LiCl), йода (I_2) и хлорида цинка (ZnCl₂) в тетрагидрофуране (ТНF) или подобной комбинацией реагентов или растворителей. На стадии 2 В-3 получают посредством инкубирования В2 с дихлоридом 1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (Pd(dppf)Cl₂), монооксидом углерода (CO) и триэтиламином (ТЕА) в смеси метанола (МеОН) и дихлорметана (СН₂Сl₂) или подобной смеси растворителей. Можно также применять альтернативные Pd(dppf)Cl₂ катализаторы, такие как подходящий палладиевый катализатор, и/или применять альтернативные реагенты, достаточные для обеспечения получения В-3.

На стадии 3 В-5 получают посредством инкубирования В-3 с В-4 в присутствии RuPhos-Pd(II) (например, RuPhos-Pd(II)-G2 или RuPhos-Pd(II)-G3) и карбоната цезия (Cs_2CO_3) или подобного реагента. Стадию 3 можно также проводить с применением альтернативного RuPhos-Pd(II) катализатора, такого как другой рутениевый катализатор. Реакцию можно осуществлять в диоксане или подобном растворителе при 100° С или температуре, достаточной для обеспечения получения В-5. Затем В-5 превращают в В-6 посредством обработки смесью аммиака и метанола при 100° С или температуре, достаточной для обеспечения получения В-6.

На стадии 5 В-6 и В-7 вводят в реакцию сочетания с обеспечением получения соединения формулы (II-I). Данную реакцию сочетания можно осуществлять в присутствии трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂(dba)₃, XantPhos и карбоната цезия или подходящего альтернативного соединения. Стадию 5 можно также проводить с применением альтернативного Pd₂(dba)₃ катализатора, такого как другой палладиевый катализатор и/или альтернативный XantPhos лиганд (например, иной фосфиновый лиганд). Реакцию можно осуществлять в диоксане или подобном растворителе при 100°С или температуре, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (II-I). Каждые исходный материал и/или промежуточное соединение на схеме В можно подвергать реакции введения защитной группы и реакции удаления защитной группы с применением стандартных способов с использованием защитных групп. Кроме того, очистку и определение характеристик каждого промежуточного соединения, а также конечного соединения формулы (II) можно проводить посредством любой утвержденной процедуры.

Схема В. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I), где А является таким, как определено в данном документе.

Схема С. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I), где В является таким, как определено в данном документе.

Пример 1. Синтез соединения 118

Синтез промежуточного соединения В72

Смесь метил-4-бром-2-гидроксибензоата ($10 \, \Gamma$, $43 \, \text{ммоль}$) и $K_2 CO_3$ ($18 \, \Gamma$, $130 \, \text{ммоль}$) в диметилформамиде ($200 \, \text{мл}$) перемешивали в течение $15 \, \text{мин}$ при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем пропаргилбромид ($7,2 \, \Gamma$, $61 \, \text{ммоль}$) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали в течение $4 \, \text{ч}$. Затем смесь разбавляли водой ($1 \, \text{л}$) и экстрагировали этилацетатом ($2 \times 200 \, \text{мл}$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ($2 \times 200 \, \text{мл}$), высушивали над безводным $Na_2 SO_4$, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-(проп-2-ин-1-илокси)бензоата (В72; 11,3 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, $macca/3apn\partial$): 269 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В73

Смесь метил-4-бром-2-(проп-2-ин-1-илокси)бензоата (В72; 1,13 г, 4,2 ммоль) и фторида цезия (0,64 г, 4,2 ммоль) в N, N-диметиланилине (10 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 4 ч при 190°С. Процедуру повторяли 10 раз, после чего каждую из 10 реакционных смесей объединяли и растворяли в этилацетате (300 мл). Полученную смесь промывали 4 н. раствором HCl (3×200 мл) и солевым раствором (200 мл), затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 3) с получением метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (1,3 г, 11,50%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряо*): 269 [M+H] $^+$

Синтез промежуточного соединения В74

Смесь метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (В73; 450 мг, 1,67 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (В27; 621 мг, 2 ммоль) и Na_2CO_3 (532 мг, 5 ммоль) в диметилформамиде (9 мл) и H_2O (3 мл) дегазировали с помощью азота и затем $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$ (137 мг, 0,17 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°С. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои 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 (20:1-4:1) с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В74; 620 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 316 [М+H-56]+, 357 [М+H-56+ACN]+.

Смесь трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В74; 600 мг, 1,62 ммоль) и палладия на угле (100 мг, 0,94 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В75; 600 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 318 [М+H-56]⁺.

Синтез промежуточного соединения В76

Смесь трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В75; 600 мг, 1,61 ммоль) и аммиака в метаноле (60 мл, 2,9 моль) перемешивали в течение ночи при 100°С в герметично закупоренной пробирке. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В76; 570 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 303 [М+H-56]⁺.

Синтез промежуточного соединения В77

Смесь трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В76; 150 мг, 0,42 ммоль), 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (В20; 95 мг, 0,42 ммоль), Cs_2CO_3 (409 мг, 1,26 ммоль) и XantPhos (24,2 мг, 0,042 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали с помощью азота 3 раза, затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (19,2 мг, 0,021 ммоль, 0,05 экв.) и смесь дегазировали 3 дополнительных раза, затем перемешивали в течение 1,5 ч при $100^{\circ}C$ в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (10:1-1:1) с получением трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В77; 170 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 504 [М+H]⁺.

Синтез соединения 118

Раствор HCl в этилацетате (3 мл) частями добавляли к смеси трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В77; 170 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 3) с получением N-[2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 118; 68,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,57 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Γ ц, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Γ ц, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Γ ц, 1H), 6,89 (d, J=1,3 Γ ц, 1H), 3,07 (d, J=11,9 Γ ц, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,58 (d, J=1,1 Γ ц, 3H), 2,53 (d, J=1,1 Γ ц, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,78-1,61 (m, 4H).

Пример 2. Синтез соединения 149

Синтез промежуточного соединения В103

Смесь 5-бром-2-метилфенола (В102; 10 г, 53,5 ммоль), гидрида натрия (2,36 г, 98,4 ммоль) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (15,8 г, 80,2 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) перемешивали в течение 12 ч при 120°С. Затем реакционную смесь гасили 500 мл смеси вода/лед и регулировали рН раствора до 7. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 4-бром-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-1-метилбензола (В103; 2,8 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 303 [M+H]⁺.

Смесь 4-бром-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-1-метилбензола (В103; 8,6 г, 26,4 ммоль) и полифосфорной кислоты (13 г, 113 ммоль) в хлорбензоле (200 мл) перемешивали в течение 12 ч при 130°С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 4-бром-7-метил-1-бензофурана (В104; 2,40 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 211 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В105

Смесь 4-бром-7-метил-1-бензофурана (В104; 1,5 г, 7,1 ммоль), N-бромсукцинимида (3 г, 17 ммоль) и азобисизобутиронитрила (187 мг, 1,1 ммоль) в тетрахлорметане (30 мл) перемешивали в течение 12 ч при 80° С. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 4-бром-7-(дибромметил)-1-бензофурана (В105; 1,70 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 367 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В106

Смесь 4-бром-7-(дибромметил)-1-бензофурана (B105; 1,56 г, 4,3 ммоль) и нитрата серебра (2,9 г, 16,9 ммоль) в смеси ацетона (25 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°C, затем фильтровали. Регулировали рН раствора до 8 и раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-1-бензофуран-7-карбальдегида (B106; 900 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 225 $[M+H]^+$.

Смесь 4-бром-1-бензофуран-7-карбальдегида (В106; 900 мг, 4 ммоль), этанола (20 мл), нитрата серебра (1,4 г, 8 ммоль) и гидроксида калия (898 мг, 16 ммоль) в воде (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°С и затем фильтровали. Регулировали рН раствора до 4 и раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (В107; 900 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 241 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В108

Смесь 4-бром-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (В107; 850 мг, 3,5 ммоль) и тионилхлорида (839 мг, 7 ммоль) в метаноле (18 мл) перемешивали в течение 2 ч при 66°С. Затем реакционную смесь гасили метанолом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением метил-4-бром-1-бензофуран-7-карбоксилата (В108; 800 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 255 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В109

Смесь метил-4-бром-1-бензофуран-7-карбоксилата (В108; 260 мг, 1 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В27; 473 мг, 1,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (75 мг, 0,1 ммоль) и K_3PO_4 (649 мг, 3 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) перемешивали в течение 3 ч при $100^{\circ}C$. Полученный 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 (1:4) с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В109; 400 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 358 [М+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В110

Палладий на угле (30 мг, 0,28 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В109; 350 мг, 0,98 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и смесь выдерживали в атмосфере водорода с применением баллона в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой на колонке С18 с элюированием смесью ацетонитрил/вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), с градиентом от 50% ацетонитрила вплоть до 80% на протяжении 20 мин, с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В110; 280 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 360 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В111

Раствор трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В110; 200 мг, 0,56 ммоль) и водного раствора гидроксида лития (2 М раствор, 1 мл) в тетрагидрофуране (1 мл) перемешивали в течение 3 ч при 50°С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и рН регулировали до 5 водным раствором НС1. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (В111; 160 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 346 [М+Н]⁺.

Смесь 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (В111; 50 мг, 0,15 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (В94; 36 мг, 0,22 ммоль), гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурония (83 мг, 0,22 ммоль) и диизопропилэтиламина (56 мг, 0,43 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В112; 70 мг) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 493 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 149

Смесь трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В112; 70 мг), HCl в 1,4-диоксане (1 мл) и диоксана (1 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 4) с получением гидрохлорида N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-4-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 149; 3,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393 [M+H]⁺. **¹Н ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6 , *ppm*) δ 10,79 (s, 1H), 9,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,15 (d, J=11,3 Гц, 1H), 9,00 (d, J=11,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=17,9, 2,4 Гц, 2H), 7,85 (d, J=11,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,39-3,27 (m, 3H), 3,12 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,06 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,48 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,14 (qd, J=13,3, 4,0 Гц, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H).

Пример 3. Синтез соединения 119

4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1-бензофуран-7-карбоновой Смесь кислоты (В111 из примера 6, 75 мг, 0,22 ммоль), хлорида аммония (17 мг, 0,33 ммоль), (38 0,28 гидроксибензотриазола МΓ. ммоль), 1-этил-3-(3диметиламинопропил) карбодиимида (54 мг, 0,28 ммоль) и диизопропилэтиламина (84 мг, 0,65 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(7-карбамоил-1бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В113; 75 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 345 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В114

Смесь трет-бутил-4-(7-карбамоил-1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В113; 75 мг, 0,22 ммоль), BrettPhos Pd G3 (0,66 мг, 0,001 ммоль), карбоната цезия (14 мг, 0,044 ммоль) и 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-b]-пиридазина (В20; 74 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (0,5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°С в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной TLC с элюированием смесью дихлорметан/метанол (5:1) с получением трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В114; 90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 490 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 119

Раствор трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-1-

бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В114; 90 мг, 0,18 ммоль) и НСІ в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) в диоксане (0,5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной НРLС (условия 1, градиент 7) с получением N-[2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-4-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 119; 15,4 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 390 [М+Н]⁺. ¹HNMR (400 МГц, DMSO- d_6 , *ppm*) δ 8,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,59 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,79-1,62 (m, 4H).

Пример 4. Синтез соединения 148

Синтез промежуточного соединения В130

Смесь метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (В73 из примера 18; 700 мг, 2,5 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (В2; 570 мг, 3 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (132 мг, 0,13 ммоль), XantPhos (148 мг, 0,26 ммоль) и карбоната цезия (2,5 г, 7,6 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100° С в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 25° С и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В130; 800 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 375 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В131

Раствор трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В130; 800 мг, 2 ммоль) и аммиака в метаноле (80 мл) перемешивали в течение 3 дней при 100°С в герметично закупоренной пробирке. Затем смесь охлаждали до 25°С и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (В131; 600 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES,

масса/заряд): 360 [М+Н]+.

Синтез промежуточного соединения В132

Смесь трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (В131; 150 мг, 0,4 ммоль), 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (В20; 110 мг, 0,5 ммоль), йодида меди(I) (8 мг, 0,04 ммоль), N_1,N_2 -диметилциклогексан-1,2-диамина (12 мг, 0,08 ммоль) и карбоната цезия (400 мг, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) перемешивали в течение 48 ч при 100°С в атмосфере аргона. Затем смесь охлаждали до 25°С и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:2) с получением трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В132; 20 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 505 [М+Н] $^+$.

Синтез соединения 148

Раствор трет-бутил-4-[7-([2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В132; 100 мг, 0,19 ммоль) и НСІ в 1,4-диоксане (5 мл, 88 ммоль) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной НРLС (условия 1, градиент 6) с получением N-[2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 148; 35,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 405 [М+Н]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J=1,3 Γ ц, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Γ ц, 1H), 6,75 (d, J=9,0 Γ ц, 2H), 3,21 (dd, J=6,1, 3,5 Γ ц, 4H), 2,92 (t, J=4,8 Γ ц, 4H), 2,57 (d, J=1,1 Γ ц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Пример 5. Синтез соединения 142

Смесь трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1карбоксилата (В131 из примера 30; 150 мг, 0,42 ммоль), 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2а]пиридина (B44; 115 мг, 0,5 ммоль), йодида меди(I) (8 мг, 0,041 ммоль), N_1,N_2 диметилциклогексан-1,2-диамина (12 мг, 0,082 ммоль) и карбоната цезия (400 мг, 1,23 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) перемешивали в течение 48 ч при 100°C в атмосфере аргона. Затем смесь охлаждали до 25°C и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:2)c получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1карбоксилата (B133; 20 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 508 [M+H]+.

Синтез соединения 142

Смесь трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В133; 20 мг, 0,04 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25° С и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 5, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 142; 4,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 408 [М+Н]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,04 (d, J=2,2 Гц, 1H), 9,15 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,6, 1,7 Гц, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Пример 6. Синтез соединения 187

$$H_2N$$
 Вг $Pd(dppf)Cl_2, K_3PO_4$ $Pd(dppf)Cl_2$ H_2N $Pd(dppf)Cl_2$ H_3PO_4 $Pd(dppf)Cl_2$ H_3PO_4 H_3PO_4

Раствор 7-бром-2-метил-1,3-бензоксазол-4-амина (В134; 1 г, 4,32 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (В27; 1,6 г, 5,2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$ (352 мг, 0,43 ммоль) и K_3PO_4 (2,75 г, 13 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°С в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 25°С и концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (5:1) с получением трет-бутил-4-(4-амино-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В135; 1,1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 330 [М+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В136

Смесь трет-бутил-4-(4-амино-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В135; 1,1 г, 3 ммоль) и палладия на угле (108 мг, 1 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали в течение 4 ч при 50° С в атмосфере водорода. Затем смесь охлаждали до 25° С и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(4-амино-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В136; 1,05 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 332 [М+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В137

К раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,2 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) добавляли по каплям диэтилэфират трифторида бора (1,37 мл, 9,7 ммоль) при 25°С. Затем раствор трет-бутилнитрита (851 мг, 8,23 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) добавляли по каплям при -50°С и смесь нагревали до -5°С. Далее диэтиловый эфир (32 мл) добавляли и смесь

перемешивали в течение 15 мин до осаждения твердого вещества, которое собирали и растворяли в ацетонитриле (15 мл). Затем добавляли йодид натрия (456 мг, 3 ммоль) и йод (386 мг, 1,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25°С. Затем смесь разделяли между водным раствором сульфита натрия и дихлорметаном и объединенные органические слои отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(4-йод-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В137; 700 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 443 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В138

Раствор трет-бутил-4-(4-йод-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (В137; 650 мг, 1,4 ммоль), триэтиламина (437 мг, 4,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (117 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали в течение 6 ч при 50°С в атмосфере монооксида углерода. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (5:1) с получением метил-7-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбоксилата (В138; 350 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 375 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения В139

Раствор метил-7-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбоксилата (В138; 150 мг, 0,39 ммоль) и гидроксида лития (2 М, 393 мкл, 0,79 ммоль) в метаноле (2 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 40°С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт (В139; 130 мг) непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 361 [М+Н]⁺.

Раствор 7-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбоновой кислоты (В139; 130 мг, 0,4 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (В94; 61 мг, 0,4 ммоль), гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурония (161 мг, 0,4 ммоль) и диидзопропилэтиламина (137 мг, 1,0 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25°С. Полученную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил-4-[4-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В140; 50 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 508 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 187

Раствор трет-бутил-4-[4-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В140; 50 мг, 0,1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) в дихлорметане (0,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25° С и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 1, градиент 7) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-7-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-4-карбоксамида (соединения 187; 12,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 408 [М+H]+. 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , ppm) δ 10,79 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=12,3, 1,7 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,0, 6,3 Гц, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (td, J=11,8, 3,5 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,85-1,69 (m, 4H).

Пример 7. Синтез соединения 188

Смесь трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (В109 из примера 26; 150 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) и палладия на угле (15 мг) гидрогенизировали при комнатной температуре в течение ночи с применением водорода из баллона и затем фильтровали через слой целита, и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В141; 150 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 362 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В142

трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-Раствор ил]пиперидин-1-карбоксилата (В141; 150 мг) и водного раствора гидроксида лития (2 М раствор, 1 мл) перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Затем значение рН смеси регулировали до 5 с применением водного раствора НС1 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении получением 4-[1-(третбутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (B142; 130 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 348[M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В143

Смесь 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (В94; 120 мг, 0,35 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (86 мг, 0,5 ммоль), гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурония (197 мг, 0,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (134 мг, 1 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную

смесь разбавляли водой (10 мл) и осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали водой (2×5 мл) с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В143; 80 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 495 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 188

Смесь трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В143; 80 мг), раствора НСІ в 1,4-диоксане (0,5 мл) и диоксана (0,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной НРLС (условия 1, градиент 7) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбоксамида (соединения 188; 29,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , *ppm*) δ 9,74 (s, 1H), 9,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=3,1, 1,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=12,6, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,76 (t, J=8,7 Гц, 2H), 3,27 (t, J=8,7 Гц, 3H), 3,04 (d, J=12,4 Гц, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,61 (qd, J=11,8, 10,2, 3,0 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,66 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,55 (qd, J=12,1, 3,9 Гц, 2H).

Пример 8. Синтез соединения 141

Синтез промежуточного соединения В201

$$\begin{array}{c|c} & CH_3C(OC_2H_5)_3\ (10\ oб.) & O_2N \\ \hline & TFA\ (1\ 9\kappa B.) \\ \hline & \kappa.\ \tau.,\ 1\ \Psi \end{array} \qquad \begin{array}{c} O_2N \\ \hline \end{array}$$

B201

К перемешиваемому раствору 2-амино-3-нитрофенола (20 г, 127,170 ммоль) в триэтилортоацетате (200 мл) добавляли по каплям ТFA (9,45 мл, 82,841 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем выливали в воду (500 мл), экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью

PE/EA (5:1) с получением 2-метил-4-нитро-1,3-бензоксазола (6 г, 25,95%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 179 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В202

К перемешиваемому раствору 2-метил-4-нитро-1,3-бензоксазола (5 г, 27,505 ммоль) и NH_4Cl (4,41 г, 82,515 ммоль) в смеси этанола (50 мл) и H_2O (15,00 мл) порциями добавляли Fe (7,68 г, 137,525 ммоль) при 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (3×50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 2-метил-1,3-бензоксазол-4-амина (4,2 г, 92,75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 149 [M+H]+.

Синтез промежуточного соединения В203

К перемешиваемому раствору 2-метил-1,3-бензоксазол-4-амина (4 г, 26,457 ммоль) в ацетонитриле (380 мл) добавляли по каплям NBS (4,71 г, 26,463 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 5°С. Реакционную смесь перемешивали при 5°С в течение 2 ч, затем выливали в воду (400 мл), экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением 7-бром-2-метил-1,3-бензоксазол-4-амина (6 г, 97,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 227/229 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В204

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-метил-1,3-бензоксазол-4-амина (950 мг, 4,1 ммоль) в ТНГ (12,25 мл) добавляли по каплям $BF_3.Et_2O$ (2,91 г, 20,503 ммоль) при 25°C с

последующим добавлениям по каплям t-BuNO₂ (1,69 г, 16,389 ммоль) в ТНГ (2 мл) при -50°С. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до -5°С. Добавляли диэтиловый эфир (28,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -5°С в течение 15 мин до осаждения твердого вещества. Твердое вещество собирали и растворяли в ацетонитриле (14,25 мл). В раствор добавляли CuCN (403,95 мг, 4,510 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25°С. Смесь разделяли между водным раствором сульфита натрия и DCM. Объединенные органические слои отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-бром-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила (350 мг, 35,29%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 237/239 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В205

Раствор 7-бром-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила (300 мг, 1,240 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (277 мг, 1,488 ммоль), Сs₂CO₃ (1,21 г, 3,714 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина (104 мг, 0,124 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 100°С в течение ночи в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(4-циано-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 71,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 343 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В206

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-циано-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,372 ммоль) и Bu_4NHSO_4 (25 мг, 0,074 ммоль) в DCM (13 мл) добавляли по каплям H_2O_2 (30% раствор) (316,41 мг, 9,302 ммоль) и гидроксид натрия (20% водн. раствор) (0,60 мл, 3,721 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч, затем экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(4-карбамоил-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 32,89%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В207

Раствор трет-бутил-4-(4-карбамоил-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35 мг, 0,095 ммоль), 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (26 мг, 0,114 ммоль), CuI (7 мг, 0,038 ммоль), (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамина (8 мг, 0,057 ммоль) и Cs_2CO_3 (93 мг, 0,285 ммоль) в 1,4-диоксане (1,75 мл) перемешивали в течение ночи при 120°С в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали 1,4-диоксаном (2×10 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[4-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (6 мг, 12,15%) в виде коричневого твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 509 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 141

Раствор трет-бутил-4-[4-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]пиперазин-1-карбоксилата (6 мг, 0,012 ммоль) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 25°С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условия 8, градиент 1) с получением гидрохлорида N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-7-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазол-4-карбоксамида (3,5 мг, 72,63%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 409 [М+Н]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,63 (s, 2H), 9,56 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=11,7, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,79 (t, J=5,2 Гц, 4H), 3,28 (dd, J=16,4, 11,9 Гц, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,54

(s, 3H).

Пример 9. Синтез соединения 208

Синтез промежуточного соединения В217

Раствор 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксамида (500 мг, 1,24 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (691,8 мг, 2,23 ммоль), K_3PO_4 (659,6 мг, 3,10 ммоль) и хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (97,8 мг, 0,12 ммоль) в смеси диоксана (30 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали в течение 12 ч при 80° С в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (97/3) с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (590 мг, 94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 505 [M+H]⁺.

В сосуде высокого давления к раствору трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (530,0 мг, 1,05 ммоль) в МеОН (30 мл) добавляли Рd/С (1165,9 мг, 10,95 ммоль). Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре при давлении водорода 20 фунтов на квадратный дюйм в течение 12 ч, фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (306 мг, 57,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 507 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 208

Раствор трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль) в смеси DCM (1,6 мл) и TFA (0,4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт (70 мг) очищали посредством препаративной HPLC (условия 9, градиент 3) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (5,1 мг, 15,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 407 [М+Н] ⁺. ¹**Н ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=12,3, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,08 (dd, J=9,4, 6,3 Гц, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72 (tt, J=12,7, 6,4 Гц, 2H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,87.

Пример 10. Синтез соединения

Синтез промежуточного соединения В219

Смесь метил-1-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (30 г, 165,553 ммоль), пропаргилбромида (27,57 г, 0,232 ммоль) и K_2CO_3 (68,64 г, 0,497 ммоль) в DMF (300 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×1 л) и объединенные водные слои концентрировали *in vacuo* с получением метил-1-[4-метил-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]ацетата (23 г, 63,36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В220

Смесь метил-1-[4-бром-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]ацетата (1,00 г, 3,52 ммоль) и CsF (0,53 мг, 0,004 ммоль) в N, N-диметиланилине (9 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при 200° С. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом $(1:1, 3\times1 \text{ л})$ и

концентрировали *in vacuo* с получением метил-1-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-ил)ацетата (700 мг, 70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В221

К перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (11,52 г, 42,81 ммоль) в ТНГ (440 мл) порциями добавляли LiOH (2,05 мг, 0,086 ммоль) и H_2O (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C, затем подкисляли до значения рH, равного 5, с помощью HCl (1 M раствор) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 2, градиент 1) с получением 4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (4,5 г, 41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 254 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В222

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты $(3,5\ \Gamma,13,722\ \text{ммоль})$ и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина $(2,72\ \Gamma,0,017\ \text{ммоль})$ в DMF $(15\ \text{мл})$ порциями добавляли HoBt $(2,22\ \Gamma,16,466\ \text{ммоль})$, EDCI $(3,945\ \Gamma,20,583\ \text{ммоль})$ и DIEA $(7,09\ \Gamma,54,888\ \text{ммоль})$. Реакционную смесь перемешивали в течение $2\ \text{ч}$ при 25°C , затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом $(1:1,3\times20\ \text{мл})$. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт $(7\ \Gamma)$ очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH=9:1) с получением 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида $(3,5\ \Gamma)$ в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 401 [M+H]⁺.

Синтез соединения 189

$$Cs_2CO_3$$
, $1612891-29-8$, диоксан, $80^{\circ}C$, 16 ч

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), 1-метилпиперазина (29,88 мг, 0,299

ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина (20,91 мг, 0,025 ммоль) и Cs₂CO₃ (243 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10,00 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°С в атмосфере N₂. Обеспечивали охлаждение смеси до 25°С, затем ее очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (37,1 мг, 35,41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 421 [M+H]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,7, 1,7 Гц, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 3,26 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,54 (d, J=4,9 Гц, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -132,18.

Пример 11. Синтез соединения 204

Синтез соединения 204

$$Cs_2CO_3$$
, $1612891-29-8$ диоксан, $80^{\circ}C$, 16 ч

4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-Смесь бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), 1,3'-бипирролидина (41,84 мг, 0,299 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина) (20,91 мг, 0,025 ммоль) и Cs_2CO_3 (243,01 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°С в атмосфере N₂. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C, затем ее концентрировали іп vacuo и очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением 4-[[1,3'-бипирролидин]-1'-ил]-N-[8-фтор-2метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (25,6)22,31%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 461 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=3,2,1,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Γ ц, 1H), 7,36 (dd, J=12,8, 1,7 Γ ц, 1H), 6,94 (d, J=1,2 Γ ц, 1H), 6,35 (d, J=8,6 Γ ц, 1H), 3,75-3,70 (dd, J=9,5, 6,6 Γ u, 2H), 3,61 (q, J=9,0, 8,6 Γ u, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,88 (p, J=6,9 Γ u, 1H), 2,56 (d, J=6,4 Γ u, 4H), 2,49 (d, J=0,9 Γ u, 3H), 2,35 (d, J=0,9 Γ u, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,73 (s, 4H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -132,43.

Пример 12. Синтез соединения 203

К перемешиваемому раствору 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль) и N-трет-бутилпирролидин-3-амина (53,05 мг, 0,374 ммоль) в диоксане (10 мл) порциями добавляли

Сs₂CO₃ (243,01 мг, 0,747 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколин) (41,83 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25°C, разбавляли водой и экстрагировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением 4-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (56,3 мг, 48,85%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 463 [M+H] ⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=12,8, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=9,4, 6,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,56 (q, J=8,6 Гц, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,49 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,35 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,10 (s, 9H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -132,44.

Пример 13. Синтез соединения 199

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), октагидропирроло-[1,2-а]-пиразина (47,06 мг, 0,374 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина) (20,9 мг, 0,025 ммоль) и Cs_2CO_3 (243 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N₂. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C, ее концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2а]пиридин-6-ил]-4-[гексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил]-2-метил-1-бензофуран-7карбоксамида (63,4 мг, 56,98%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 447 [M+H] + 1 H **ЯМР** (400 ΜΓц, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,6 Γц, 1H), 7,91 (dd, J=3,2, 1,0 Γ ц, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Γ ц, 1H), 7,32 (dd, J=12,6, 1,6 Γ ц, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 3,79 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,67 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,95 (td, J=11,7,3,0 Гц, 1H), 2,64 $(dd, J=11,5, 10,0 \Gamma \mu, 1H), 2,51 (d, J=7,5 \Gamma \mu, 3H), 2,37-2,31 (m, 4H), 2,18 (d, J=8,5 \Gamma \mu, 1H), 2,11$ $(dd, J=17,0, 8,4 \Gamma \mu, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,39 (td, J=11,0, 6,7 \Gamma \mu, 1H).$ ¹⁹**F 9MP** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -132,19.

Пример 14. Синтез соединения 198

Синтез соединения 198

$$Cs_2CO_3$$
, $1612891-29-8$ диоксан, $80^{\circ}C$, 16 ч

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амина (38,25 мг, 0,299 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина) (20,91 мг, 0,025 ммоль) и Cs_2CO_3 (243 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°С в атмосфере N_2 . Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°С, затем ее концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением 4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (32,1 мг, 28,72%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 449 [М+H] ⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=3,1, 1,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,7, 1,7 Гц, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 3,74 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,83 (td, J=12,3, 2,3 Гц, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,35 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,60 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -132,19.

Пример 15. Синтез соединения 197

Синтез соединения 197

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), N-трет-бутилпиперидин-4-амина (52,45 мг, 0,336 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина) (20,91 мг, 0,025 ммоль) и Сs₂CO₃ (243,01 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере N_2 . Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C, затем ее концентрировали *im vacuo*. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением 4-[4-(трет-бутиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (17,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 477 [M+H]+. 1 H **ЯМР** (400 МГц, DMSO- 2 6) δ 9,98 (s, 1H), 9,15 (d, 2 7=1,6 Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,59 (d, 2 8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, 2 9=12,7, 1,7 Гц, 1H), 6,74 (d, 2 8,4 Гц, 1H), 6,69 (d, 2 9=1,2 Гц, 1H), 3,63 (d, 2 9=12,3 Гц, 2H), 2,92 (t, 2 9=11,7 Гц, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (d, 2 9=12,4 Гц, 2H), 1,48 (d, 2 9=11,7 Гц, 2H), 1,08 (s, 9H). 19 F **ЯМР** (376 МГц, DMSO- 2 6) δ -132,20.

Пример 16. Синтез соединения 196

Синтез промежуточного соединения В223

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль), трет-бутил-N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (85,15 мг, 0,374 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколина) (41,83 мг, 0,050 ммоль) и Cs_2CO_3 (243,01 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере N_2 . Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C, затем ее концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением трет-бутил-N-этил-N-[1-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (105 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 549 [М+H] $^+$.

Синтез соединения 196

К смеси трет-бутил-N-этил-N-[1-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (95 мг, 0,173 ммоль) в диоксане (9 мл) частями добавляли HCl (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°С. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением 4-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (22 мг, 28,32%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 449 [М+H] + . **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,7, 1,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,66 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,62 (q, J=7,0 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,48 (d, J=11,1 Гц, 1H), 1,43 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,05 (t, J=7,1 Гц, 3H). 19**F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -132,20.

Пример 17. Синтез соединения 209

Синтез соединения 209

К перемешиваемому раствору N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (270,0 мг, 0,66 ммоль) и СН₂О (99,6 мг, 3,32 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли по каплям NaBH₃CN (41,7 мг, 0,66 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (7,3 мг, 2,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 421 [M+H] ⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=3,2, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=12,3, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,34 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (dt, J=13,3, 8,4 Гц, 2H), 1,87 (dt, J=8,8, 4,1 Гц, 4H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -132,27.

Пример 18. Синтез соединения 210

К раствору смеси N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (270,0 мг, 0,66 ммоль) и CH₃CHO (146,1 мг, 3,32 ммоль) в этаноле (7 мл) добавляли по каплям NaBH₃CN (41,7 мг, 0,66 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (3×5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 13) с получением 4-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксамида (26,0 мг, 8,9%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 435 [М+H] $^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,25 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J*=3,2, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, *J*=12,2, 1,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,04 (d, *J*=10,8 Гц, 2H), 2,94 (td, *J*=10,4,

9,8, 5,5 Γ u, 1H), 2,41 (q, J=7,1 Γ u, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,07 (t, J=10,5 Γ u, 2H), 1,93-1,77 (m, 4H), 1,05 (t, J=7,2 Γ u, 3H). ¹⁹**F ЯМР** (376 М Γ u, DMSO) δ -132,28.

Пример 19. Синтез соединения 211

Синтез промежуточного соединения В224

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксамида (80,0 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-(цис-)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (120,7 мг, 0,35 ммоль), K_3PO_4 (126,6 мг, 0,59 ммоль) и хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (15,6 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали в течение 12 ч при 90°С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением трет-бутил-(цис-)-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (55,0 мг, 48,2%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 533 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения В225

В сосуде высокого давления к раствору трет-бутил-(цис-)-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (45,0 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (2,25 мл) добавляли Pd/C (10%, 98,9 мг). Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре при давлении водорода 30 фунтов на квадратный дюйм в течение 12 ч, фильтровали через слой целита и

концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(цис-)-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (34,0 мг, 75,2%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 535 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 211

Раствор трет-бутил-(цис-)-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (34,0 мг, 0,06 ммоль) в смеси DCM (1,20 мл) и TFA (0,30 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали іп уасио и очищали посредством препаративной **HPLC** (условия 9, градиент 4) получением 4-[(цис-)-2,6c диметилпиперидин-4-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2метилиндазол-7-карбоксамидтрифторуксусной кислоты (2,7 мг, 9,7%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 435 [M+H] +. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,24 (d, $J=1,7 \Gamma \mu$, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,3 \Gamma \mu$, 1H), 7,93 (d, $J=3,0 \Gamma \mu$, 1H), 7,38 (dd, J=12,3, 1,7 Γ ц, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Γ ц, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 1,13 (s, 6H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -73,41, -131,86.

Пример 20. Синтез соединения 212

Синтез промежуточного соединения В226

Смесь 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксамида (80,0 мг, 0,20 ммоль), 2,2,6,6-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидропиридина (94,9 мг, 0,35 ммоль), K_3PO_4 (126,6 мг, 0,59 ммоль) и хлорида XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амина (15,6 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали в течение 12 ч при 90°С в атмосфере N_2 , затем разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл х 3). Объединенные

органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (60,0 мг, 62,8%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 461 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 212

В сосуде высокого давления к раствору N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (50,0 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли Pd/C (10%, 115,5 мг). Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре при давлении водорода 20 фунтов на квадратный дюйм в течение 12 ч, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 14) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (9,7 мг, 19,2%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 463 [М+H] + 1**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=3,2, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=12,3, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,48 (t, J=12,6 Гц, 1H),2,39-2,34 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,48 (t, J=12,6 Гц, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,11 (s, 6H). I9 **F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,87.

Пример 21. Синтез соединения 217

Синтез промежуточного соединения В227

Раствор метил-1-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (30,00 г, 165,553 ммоль, 1,00 экв.) и пропаргилбромида (27,57 г, 0,232 ммоль, 1,4 экв.), и K_2CO_3 (68,64 г, 0,497 ммоль, 3 экв.) в DMF (300,00 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Водный слой экстрагировали с помощью EA и H_2O (1:1, 3×1 л). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение метил-1-[4-метил-2-(проп-2-ин-1-

илокси)фенил]ацетата (23 г, 63,36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В228

Раствор метил-1-[4-бром-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]ацетата (1,00 г, 3,520 ммоль) и CsF (0,53 мг, 0,004 ммоль) в N, N-диметиланилине (9,00 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при 200°С. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×1 л). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением метил-1-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-ил)ацетата (700 мг, 70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В229

К смеси метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (2,00 г, 7,432 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2,08 г, 11,149 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли Хаптрhos (1,290 г, 2,230 ммоль), $Pd(dba)_2$ (854,72 мг, 1,486 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,26 г, 22,297 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°С в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25°С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC, элюировали смесью EA:PE=1:3 с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,45 г, 52,10%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В230

Трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,40 г, 3,739 ммоль) и NH_3 (191,03 мг, 11,217 ммоль) объединяли в метаноле (150 мл) в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь перемешивали в

течение 72 ч при 100° С, затем концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-4-(7-карбонил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,3 г, 96,74%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 359 [M+H] $^{+}$.

Синтез промежуточного соединения В231

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,278 ммоль) и 6-бром-4-фтор-2-метилиндазола (95,59 мг, 0,417 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,92 мг, 0,056 ммоль), CuI (21,19 мг, 0,111 ммоль) и Cs_2CO_3 (271,95 мг, 0,834 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°С в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25°С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×30 мл). Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC, элюировали смесью PE:EA=3:1 с получением трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 53,11%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 507 [M+H]⁺.

Синтез соединения 217

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг) в диоксане (9 мл) добавляли по каплям HCl (3 мл) при 25°C. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением N-(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил)-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (41,7 мг) в виде белого твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 407 [M+H]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=12,5, 1,4 Гц, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,52 (d, J=2,3 Гц, 3H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -116,97.

Пример 22. Синтез соединения 218

Синтез промежуточного соединения В232

Bock
$$NH_2$$
 H CuI, Cs_2CO_3, DMF $90^{\circ}C, 16 \text{ y}$ H $NBoc$

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,278 ммоль) и 6-бром-4-фтор-2-метил-3а,7а-дигидро-1,3-бензоксазола (96,84 мг, 0,417 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,92 мг, 0,056 ммоль), CuI (21,19 мг, 0,111 ммоль) и Cs_2CO_3 (271,95 мг, 0,834 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°С в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25°С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC, элюировали смесью PE:EA=3:1 с получением трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 63,36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 510 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 218

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (85 мг, 0,166 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли по каплям HCl (3,00 мл, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением N-(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (25,7 мг, 37,61%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 408 [М+Н]⁺. ¹**Н ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). ¹⁹**F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -126,16.

Пример 23. Синтез соединения 219

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,278 ммоль) и 6-бром-4-фтор-2-метил-3а,7а-дигидро-1,3-бензотиазола (103,54 мг, 0,417 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,92 мг, 0,056 ммоль), CuI (21,19 мг, 0,111 ммоль) и Cs_2CO_3 (271,95 мг, 0,834 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°С в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25°С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (1:1, 3×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC, элюировали смесью PE:EA=3:1 с получением трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50,4 мг, 34,40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 526 $[M+H]^+$.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[7-[(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (95 мг, 0,180 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли по каплям HCl (3,00 мл, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условия 1, градиент 1) с получением N-(4-фтор-2-метил-2,7а-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (50,4 мг, 65,51%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 426 [М+Н]+. **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Γ ц, 1H), 7,76 (dd, J=2,9, 1,9 Γ ц, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Γ ц, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 3,17 (dd, J=6,3, 3,4 Γ ц, 4H), 2,91 (t, J=4,9 Γ ц, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). **19F ЯМР** (376 МГц, DMSO- d_6) δ -122,33

Пример 24. Синтез соединений 190-195, 200-202, 205-206 и 255

Соединения 190-195, 200-202, 205-206 и 255 получали согласно общей схеме С. Полный синтез соединения 190 представлен в данном документе в качестве иллюстративной процедуры.

Смесь метил-1-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (30 г, 165,553 ммоль, 1,00 экв.), пропаргилбромида (27,57 г, 0,232 ммоль, 1,4 экв.) и K_2CO_3 (68,64 г, 0,497 ммоль, 3 экв.) в DMF (300,00 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и водный слой экстрагировали с помощью EA (3×1 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-[4-метил-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]ацетата (23 г, 63,36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В239

Смесь метил-1-[4-бром-2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]ацетата (1,00 г, 3,520 ммоль, 1,00 экв.) и CsF (0,53 мг, 0,004 ммоль, 1 экв.) в N, N-диметиланилине (9,00 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при 200° С в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-ил)ацетата (700 мг, 70,00%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 268 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения 240

К раствору метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (11,52 г, 42,810 ммоль, 1,00 экв.) в ТНГ (440 мл) частями добавляли LiOH (2050, мг, 0,086 ммоль, 2,00 экв.) и H_2O (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C, затем регулировали значение рН до 5 с помощью HCl (1 M раствор). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: колонка с силикагелем C18; подвижная фаза: ацетонитрил в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3); градиент: градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ,

254 нм) с получением 4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (4,5 г, 41,21%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 254 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В241

К смеси 4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоновой кислоты (3,50 г, 13,722 ммоль, 1,00 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (2719,75 мг, 0,017 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (15,00 мл) частями добавляли HOBT (2225 мг, 16,466 ммоль, 1,20 экв.), EDCI (3946 мг, 20,583 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (7094 мг, 54,888 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°С, затем разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем, элюировали смесью DCM:МеOH (9:1) с получением 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (3,5 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 401 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В242

К смеси 4-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100 мг, 0,249 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (74,69 мг, 0,373 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (243,01 мг, 0,747 ммоль, 3 экв.) и Pd-PEPPSI-IPentCl 2-метилпиридина (о-пиколин) (41,83 мг, 0,050 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100° С в атмосфере N_2 , затем обеспечивали ее охлаждение до 25° С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (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 смесью PE:EA (5:1) с получением трет-бутил-4-[7-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 52,05%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 522 [M+H]⁺.

Синтез соединения 190

Смесь трет-бутил-4-[7-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]239пиридин-6ил } карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата 0,173 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (2 мл) в диоксане (4 мл) перемешивали в течение 3 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 NH₄HCO₃); градиент: от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ, 254 нм) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2а]пиридин-6-ил}-2-метил-4-(3-метилпиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (65,3 мг, 85,30%) в виде твердого вещества. LCMS: (ES, масса/заряд): 422 [M+H] +. 1H ЯМР: (400 MΓμ, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,14 (d, J=1,6 Γμ, 1H), 7,91 (dd, J=3,2, 1,0 Γμ, 1H), 7,60 (d, $J=8,3 \Gamma \mu$, 1H), 7,32 (dd, $J=12,7,1,6 \Gamma \mu$, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,90 (td, J=11.8, 11,2, 2,6 Γ u, 2H), 2,76 (td, J=11.3, 3,2 Γ u, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s,1), 2,35 (d, J=0,9 Γ ц, 3H), 1,05 (d, J=6,3 Γ ц, 3H).

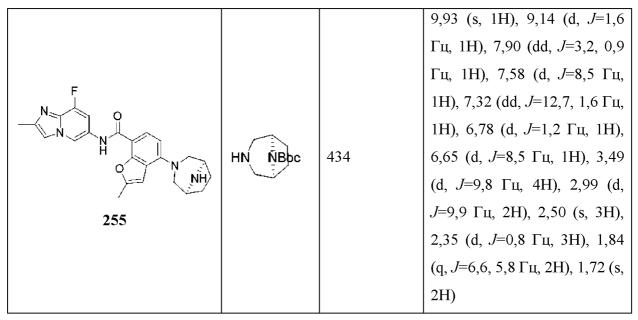
LCMS (ES,

Соединение	А-Н	масса/заряд) [M+H] ⁺	1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO- d_{6}) δ
190	HN NBoc	422	10,00 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	HN_N-	436	10,01 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,1 Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,6 Гц, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 3,61-

			3,47 (m, 2H), 2,96 (td, <i>J</i> =11,4,
			2,8 Гц, 1H), 2,89-2,81 (m,
			1H), 2,61 (dd, <i>J</i> =11,9, 9,8 Гц,
			1H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,33
			(m, 4H), 2,26 (m, 4H), 1,08 (d,
			<i>J</i> =6,2 Гц, 3H).
			9,99 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
			Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,3 Гц,
			1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,6 Гц,
F N .			1H), 6,75 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H),
			6,70 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 3,55
H O N	HN NBoc	436	(d, <i>J</i> =11,3 Гц, 2H), 3,00 (d,
)—/ NH			<i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 2,89 (t,
192			<i>J</i> =11,1 Гц, 1H), 2,83-2,73 (m,
			1H), 2,70 (s, 1H), 2,53 (s, 1H),
			2,52 (s, 3H), 2,35 (d, <i>J</i> =0,8
			Гц, 3Н), 1,47-1,32 (т, 2Н),
			0,95 (t, <i>J</i> =7,5 Гц, 3H)
	HN_NBoc	434	9,99 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
			Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,3 Гц,
F O			1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,6 Гц,
			1H), 6,73 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H),
H O N			6,66 (d, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 3,20
)=/ \\nh			(dd, <i>J</i> =6,4, 3,5 Гц, 2H), 3,07
194			(s, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H),
			2,51 (s, 3H), 2,35 (d, <i>J</i> =0,8
			Гц, 3Н), 0,62-0,54 (m, 2Н),
			0,57-0,50 (m, 2H)
F O NH	HN NBoc	437	9,99 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
			Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,4 Гц,
			1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,7 Гц,
			1H), 6,73 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H),

193			6,66 (q, <i>J</i> =1,0 Гц, 1Н), 3,11 (t,
			J=5,1 Гц, 2H), 2,95 (d, <i>J</i> =7,5
			Гц, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (d,
			<i>J</i> =0,8 Гц, 3H), 1,19 (s, 6H)
			9,99 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
Ę	HN NH		Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
N O			Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,3 Гц,
		464	1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,6 Гц,
O NH		464	1H), 6,77 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H),
107	'`		6,63 (d, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 2,95
195			(s, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (d,
			<i>J</i> =0,9 Гц, 3H), 1,22 (s, 12H)
			9,77 (s, 1H), 9,12 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =3,1 Гц,
F N			1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H),
			7,34 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,7 Гц, 1H),
H N N	HN NBoc	420	6,70 (s, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> =8,4
)— LNH			Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,23 (s,
205			4H), 4,05 (s, 1H), 3,66 (d,
			<i>J</i> =3,1 Гц, 3H), 2,49 (d, <i>J</i> =1,0
			Гц, 3H), 2,35 (s, 3H)
	HN\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	432	9,76 (s, 1H), 9,12 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1Н), 7,92-7,86 (m, 1Н),
F N			7,58 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,34
			(dd, <i>J</i> =12,8, 1,6 Гц, 1Н), 6,69
HONN			(d, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 6,19 (d,
) ITN			J=8,4 Гц, 1H), 4,21 (s, 4H),
206			2,52 (s, 3H), 2,49 (d, <i>J</i> =1,1
			Гц, 4H), 2,35 (d, <i>J</i> =0,8 Гц,
			3H), 2,21 (s, 3H)
P O NH O	HN	436	9,70 (s, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
			Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,5 Гц,
			1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =12,8, 1,6 Гц,
/			1H), 6,94 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H),

202			6,36 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 3,80-
			3,66 (m, 2H), 3,66-3,56 (m,
			1H), 3,40 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H),
			2,82 (р, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 2,49
			(d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2,35 (d,
			<i>J</i> =0,9 Гц, 3H), 2,25 (s, 6H),
			2,20 (s, 1H), 1,92-1,78 (m,
			1H)
			9,91 (s, 1H), 9,15 (d, <i>J</i> =1,6
			Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> =3,1, 1,0
F N			Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,4 Гц,
			1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,7 Гц,
HONN	HN NH	492	1H), 6,69-6,59 (m, 2H), 4,19
			(d, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 2,86 (s,
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (d,
201			J=0,8 Гц, 3H), 1,57 (s, 2H),
			1,47 (t, <i>J</i> =12,2 Гц, 2H), 1,17
			(s, 6H), 1,09 (s, 6H)
			9,87 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =1,6
	HN—N—		Гц, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> =3,2, 1,0
			Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,5 Гц,
			1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =12,7, 1,6 Гц,
F N O			1H), 6,65 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H),
			3,68 (tt, <i>J</i> =11,4, 3,8 Гц, 1H),
HONN		450	2,89 (s, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,35
200			(d, <i>J</i> =0,9 Гц, 3H), 2,19 (s,
			3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,96
			(t, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 1,94-1,87
			(m, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i> =12,0, 3,7
			Гц, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> =11,8 Гц,
			2H)



Пример 25. Синтез соединений 261

Синтез промежуточного соединения В243

К смеси метил-4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксилата (2,00 г, 7,432 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2076 мг, 11,149 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли Xantphos (1290 мг, 2,230 ммоль, 0,30 экв.), Pd(dba)₂ (854,7 мг, 1,486 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (7264,8 мг, 22,297 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N₂, затем обеспечивали ее охлаждение до 25°C и ее разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при получением пониженном давлении cостатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали смесью EA:PE (1:3) с получением трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,45)Γ, 52,10%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 374 [M+H] ⁺.

Синтез промежуточного соединения В244

Трет-бутил-4-[7-(метоксикарбонил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,40 г, 3,739 ммоль, 1,00 экв.) и NH_3 (191,03 мг, 11,217 ммоль, 3,00 экв.) объединяли в MeOH (150,00 мл) в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь

перемешивали в течение 72 ч при 100° С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,3 г, 96,74%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 359 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения В245

К трет-бутил-4-(7-карбамоил-2-метил-1-бензофуран-4-ил)пиперазин-1карбоксилата (100 мг, 0,278 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-2-метилиндазола (88,08 мг, 0,417 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (15,83 мг, 0,111 ммоль, 0,4 экв.), Cs₂CO₃ (271,95 мг, 0,834 ммоль, 3 экв.) и CuI (15,90 мг, 0,083 ммоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°С в атмосфере N2, затем обеспечивали ее охлаждение до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органический слой промывали H₂O (3×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной НРLС, элюировали получением трет-бутил-4-{2-метил-7-[(2-метилиндазол-6-PE:EA (3:1)c ил)карбамоил]-1-бензофуран-4-ил}пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 41,85%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 490 [M+H]⁺.

Синтез соединения 261

Смесь трет-бутил-4-{2-метил-7-[(2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]-1-бензофуран-4-ил} пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0,225 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (5,5 мл) в диоксане (11,0 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25°C, затем 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 NH₄HCO₃): градиент: от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ, 254 нм) с получением 2-метил-N-(2-метилиндазол-6-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (67 мг, 76,57%) в виде твердого вещества. **LCMS**: (ES, *масса/заряд*): 390 [М+Н] ⁺. ¹H ЯМР: ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,25 (d, J=15,1 Гц, 2H), 7,64 (dd, J=15,3, 8,6 Гц, 2H), 7,26 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 6,78-6,65 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,16 (dd, J=6,2, 3,5 Гц, 4H), 2,91 (dd, J=6,0, 3,5 Гц, 4H), 2,52 (s, 3H).

Соединения 261-268 получали согласно общей схеме D и общему протоколу, указанным выше для соединения 261, при этом конкретные подробности указаны в таблице ниже.

Соединение	B-Br	LCMS (ES, масса/заряд) [M+H] ⁺	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ
262	N Br	404	9,41 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,4 Γμ, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,91 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)
N N O N N N N N N N N N N N N N N N N N	N N Br	390	9,93 (s, 1H), 9,41 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,82-6,75 (m, 2H), 3,20 (dd, <i>J</i> =6,5, 3,3 Гц, 4H), 2,90 (dd, <i>J</i> =5,8, 3,6 Гц, 4H), 2,55 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H)
N O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	N N Br	406	10,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,3 Γμ, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 3,22 (dd, <i>J</i> =6,3, 3,5 Γμ, 4H), 2,96 (dd, <i>J</i> =6,1, 3,7 Γμ, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)

		1	10.40 (111) 0.41.00 (
			10,49 (s, 1H), 8,41-8,36
			(m, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =8,4
N=<			Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =1,0
			Гц, 1H), 6,75 (dd,
N N N	N Br	405	<i>J</i> =4,8, 3,7 Гц, 2H), 3,19
NH NH			(t, <i>J</i> =4,6 Гц, 4H), 2,91
265			(d, <i>J</i> =4,9 Гц, 4H), 2,67
265			(s, 3H), 2,53 (d, <i>J</i> =1,0
			Гц, 3H), 2,41 (d, <i>J</i> =1,0
			Гц, 3Н)
			10,00 (s, 1H), 9,26 (d,
CI			<i>J</i> =1,7 Гц, 1Н), 7,91 (d,
N O			<i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7,64-
N N N	N Ci	424	7,57 (m, 2H), 6,78-6,71
O N NH		424	(m, 2H), 3,30 (s, 4H),
266	Br		3,17 (d, <i>J</i> =5,0 Гц, 4H),
266			2,90 (s, <i>J</i> =4,9 Гц, 3H),
			2,36 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 3H)
		404	9,85 (s, 1H), 9,10 (d,
			<i>J</i> =2,0 Гц, 1Н), 7,73 (d,
			<i>J</i> =1,0 Гц, 1Н), 7,61 (d,
N. J.	N Br		<i>J</i> =8,3 Гц, 1Н), 7,15 (dd,
			<i>J</i> =2,0, 1,1 Гц, 1H),
N N N			6,77-6,70 (m, 2H), 3,16
)—/ _\n\h			(dd, <i>J</i> =6,3, 3,5 Гц, 4H),
267			2,90 (t, <i>J</i> =4,8 Гц, 4H),
			2,52 (s, 3H), 2,46 (t,
			<i>J</i> =0,9 Гц, 3H), 2,33 (d,
			<i>J</i> =0,9 Гц, 3H)
	N Br	326	9,92 (s, 1H), 7,86 (s,
268			2H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,3 Гц,
			1H), 6,71 (d, <i>J</i> =8,3 Гц,
			2H), 3,14 (t, <i>J</i> =4,7 Гц,
			4H), 2,90 (t, <i>J</i> =4,8 Гц,
			4H), 2,52 (s, 3H)
		Ĺ	

Пример 26. Синтез соединения 143

Синтез промежуточного соединения В246

B246

К смеси 2-амино-4-бром-3-метилбензойной кислоты (10,00 г, 43,467 ммоль, 1,00 экв.) и Cs_2CO_3 (21,24 г, 65,201 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (100 мл) добавляли по каплям метилиодид (7,40 г, 52,160 ммоль, 1,20 экв.) при 0°С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-4-бром-3-метилбензоата (10 г, 94,25%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 244 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В247

К смеси метил-2-амино-4-бром-3-метилбензоата (10,00 г, 40,969 ммоль, 1,00 экв.) и AC_2O в хлороформе (100 мл) частями добавляли KOAC и изоамилнитрит на протяжении 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч при $80^{\circ}C$. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2H-индазол-7-карбоксилата (9,1 г, 87,08%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): $254[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения В248

Смесь метил-4-бром-2H-индазол-7-карбоксилата $(2,00\ \Gamma)$ и Me_3OBF_4 $(2,10\ \Gamma,\ 1,30\$ экв.) в этилацетате $(20\ мл)$ перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Повышали основность реакционной смеси до значения pH, равного 8,

насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-метилиндазол-7-карбоксилата (1,9 г, 90,04%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 269 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В249

К смеси метил-4-бром-2-метилиндазол-7-карбоксилата (1,80 г, 6,689 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 8,027 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане частями добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (0,56 г, 0,669 ммоль, 0,10 экв.) и Cs_2CO_3 (6,54 г, 20,067 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100° C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали насыщенным раствором NaCl (1×50 мл). Органические слои объединяли, 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 смесью PE/EA (1:1) с получением метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилата (1,2 г, 47,91%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375 [M+H] $^+$.

Синтез промежуточного соединения В250

К метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилату (200,00 мг, 0,534 ммоль, 1,00 экв.) в смеси ТНF (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (0,05 г, 2,136 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Значение рН полученной смеси регулировали до 4 с помощью 1 н. раствора HCl, смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (190 мг, 98,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):

361 [M+H]+.

Синтез промежуточного соединения В251

К смеси 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (170 мг, 0,472 ммоль, 1,00 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (93,49 мг, 0,000 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (2 мл) частями добавляли НАТU (269,02 мг, 0,708 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (300,02 мг, 0,708 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (201 мг, 83,96%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): $508[M+H]^+$.

Синтез соединения 143

Смесь трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (201 мг) и HCl (газообразный)/диоксан в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 2, градиент 15) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперазин-1-ил)индазол-7-карбоксамида (42,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 408[M+H]⁺. 1 H **ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,54 (dd, J=6,8, 3,6 Гц, 4H), 3,22 (dd, J=6,4, 3,6 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H).

Пример 27. Синтез соединения 145

К смеси 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1бензофуран-7-карбоксамида (200,00 мг, 0,497 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата мг, 0,497 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (40,51 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) и К₂СО₃ (206,16 мг, 1,492 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота, затем гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТLС/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (160 мг, 63,77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 505 [M+H]+.

Синтез промежуточного соединения В253

К раствору трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (150 мг) в метаноле (15 мл) добавляли Pd/C (10%, 15 мг) в атмосфере азота в герметично закупоренной пробирке объемом 100 мл. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода с применением водорода из баллона, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 507 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 145

Смесь трет-бутил-4-[7-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-2-метил-1-бензофуран-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (110,00 мг), HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали в течение 30 мин 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) с последующей препаративной HPLC (условия 1, градиент 23) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо-[1,2-а]-пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (90 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 407 [М+Н]⁺.

Пример 28. Синтез соединения 256

N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-Смесь ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (45,00 мг, 0,111 ммоль, 1,00 экв.), НСНО (2,00 мл, 54,619 ммоль, 493,35 экв.) и метанола (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли по каплям NaBH₃CN (10,00 мг, 0,159 ммоль, 1,44 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали іп vacuo 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 последующей препаративной HPLC (условия 1, градиент 23) N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(1получением метилпиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (17,1 мг, 36,73%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 421 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,6 Γ u, 1H), 7,93 (dd, J=3,2, 1,0 Γ u, 1H), 7,58 (d, J=7,8 Γ u, 1H), 7,28 (dd, J=12,6, 1,6 Гц, 1Н), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 1Н), 6,85 (d, J=1,3 Гц, 1Н), 2,92 (dd, J=8,9,5,6 Гц, 2Н), 2,84 (dq, $J=10,6, 4,9 \Gamma \mu, 1H$), 2,5 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (dt, $J=11,0, 5,6 \Gamma \mu, 2H$), 1,81

 $(td, J=10,6, 9,8, 3,7 \Gamma \mu, 4H).$

Пример 29. Синтез соединения 257

Синтез соединения 257

Смесь N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (45,00 мг), CH₃CHO (2,00 мл) и этанола (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли NaBH₃CN (10,00 мг). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 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) с последующей препаративной HPLC (условия 1, градиент 23) с получением 4-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (16,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 435 [M+H]⁺. ¹**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=12,6, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,02 (dd, J=8,8, 5,4 Гц, 2H), 2,89 (q, J=7,7, 7,2 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,33 (m, 5H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,80 (dt, J=9,2, 4,5 Гц, 4H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 30. Синтез соединения 271

Синтез промежуточного соединения В254

К смеси 4-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-1-бензофуран-7-карбоксамида (100,00 мг, 0,249 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-илбороновой кислоты (45,51 мг, 0,249 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (20,25 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (103,08 мг, 0,746 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при $80^{\circ}C$ в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на

силикагеле, элюировали смесью CH_2Cl_2 /метанол (10:1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (64 мг, 55,89%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 461 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 271

Смесь N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (54 мг), Pd/C (1,00 мг) и метанола (1,00 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×10 мл). Фильтрат 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 последующей препаративной HPLC (условия 1, градиент 23) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метил-4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (5 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 463 [М+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,94 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 2,53 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,73 -1,66 (s, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Пример 31. Синтез соединения 277

Синтез промежуточного соединения 255

B255

Смесь метил-4-бром-2-метилиндазол-7-карбоксилата (1,5 г, 5,57 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (2 M раствора) (10 мл, 4,00 экв.) в ТНF (10 мл) перемешивали в течение 8 ч при 80°С. Реакционную смесь подкисляли до значения рH, равного 4, с помощью раствораHCl (водн.), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. раствором NaCl (1×20 мл), высушивали над безводным MgSO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (1,1 г, 77,3%) в виде

твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 255 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В256

К смеси 4-бром-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (1,1 г, 4,31 ммоль, 1,00 экв.) и 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (1,1 г, 6,47 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (30 мл) частями добавляли HATU (2,4 г, 6,47 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (1,6 г, 12,94 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью CH2Cl2/PE (5:01) с получением 4-бром-N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-3-0-карбоксамида (30 г, 3-0-карбоксамида (3-0 г, 3-0-карбоксамида (3-0-карбоксамида (3-

Синтез промежуточного соединения В257

К перемешиваемой смеси 4-бром-N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-7-карбоксамида (100,0 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (71,7 мг, 0,36 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) частями добавляли Cs_2CO_3 (233,4 мг, 0,72 ммоль, 3,00 экв.) и палладацикл RuPhos 3-го поколения (19,98 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 100° С в атмосфере азота, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 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 смесью PE/EA (1:4) с получением трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. LCMS (ES, $Macca/3apa\partial$):538 [M+H]+.

Синтез соединения 277

Раствор трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl/диоксан (4 моль/л, 10 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 (условия 1, градиент 24) с получением N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-4-(3-метилпиперазин-1-ил)индазол-7-карбоксамида в виде твердого вещества (11,8 мг). LCMS (ES, $Macca/3apa\partial$):438 [M+H]+. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,90 (t, J=9,7 Гц, 3H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,36 (s, 4H), 1,07 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 32. Синтез соединения 278

Синтез соединения 278

К перемешиваемой смеси 4-бром-N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-7-карбоксамида (200,00 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) и N, N-диметилпирролидин-3-амина (81,82 мг, 0,72 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (39,95 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.) и Cs_2CO_3 (466,92 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при $100^{\circ}C$ в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 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 смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:4) с последующей препаративной HPLC (условия 9, градиент 6) с получением $N-\{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]$ пиридин-6-ил}-4-[3-(диметиламино) пирролидин-1-ил]-2- метилиндазол-7-карбоксамида (31,90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, $Macca/3app\partial$):452 [M+H]+. 1 **H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,30 (d, J=1,7 Гц,

1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Γ μ , 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J=1,7 Γ μ , 1H), 6,04 (d, J=8,4 Γ μ ,

1H), 4,28 (s, 3H), 3,83 (t, J=8,4 Γ ц, 1H), 3,76 (t, J=9,4 Γ ц, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,45 (t, J=9,1 Γ ц, 1H), 2,91 (d, J=8,1 Γ ц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,92 (q, J=10,3 Γ ц, 1H).

Пример 33. Синтез соединения 285

Синтез промежуточного соединения В258

Смесь метил-4-бром-2H-индазол-7-карбоксилата (500,0 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.) и тетрафторборгидрида триметилоксония (579,8 мг, 3,92 ммоль, 2,00 экв.) в этилацетате (10,00 мл, 102,14 ммоль, 52,11 экв.) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разделяли между водой и этилацетатом и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-метилиндазол-7-карбоксилата (500,0 мг, 94,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В259

К перемешиваемой смеси метил-4-бром-2-метилиндазол-7-карбоксилата (170,0 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (293,0 мг, 0,95 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (51,4 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (261,9 мг, 1,90 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором P(1) х10 мл), высушивали над безводным P(2) и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью P(2) (5:01) с получением метил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилата (180,0 мг, 76,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):371 [M+H]+.

К перемешиваемой смеси метил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилата (180,0 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (36,00 мг) в MeOH добавляли H_2 (4 МПа). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 50° С. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилата (180,0 мг, 99,4%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В261

Смесь метил-4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксилата (180,0 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (2 M раствора) (9,6 мл, 4,00 экв.) в ТНГ (10 мл) перемешивали в течение 5 ч при 50°С. Реакционную смесь подкисляли до значения рН, равного 4, с помощью HCl (водн. раствора). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (160,0 мг, 92,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*):360 [M+H] +

Синтез промежуточного соединения В262

К перемешиваемой смеси 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (80,00 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) и 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (48,51 мг, 0,27 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HOBT (36,09 мг, 0,27 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (86,30 мг, 0,67 ммоль, 3,00 экв.) и EDCI (51,20 мг, 0,27 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 40° С. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над

безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 85,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):523 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 285

Раствор трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl/диоксан (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 9, градиент 7) с получением N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-4-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (24,3 мг, 30,05%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):423 [М+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,08 (t, J=11,3 Гц, 3H), 2,71 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,82 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,74 (dd, J=11,6, 3,6 Гц, 2H).

Пример 34. Синтез соединения 286

Синтез промежуточного соединения В263

К перемешиваемой смеси метил-4-бром-2H-индазол-7-карбоксилата (2,0 г, 7,84 ммоль, 1,00 экв.) и NaH (0,56 г, 23,52 ммоль, 3,00 экв.) в THF (40 мл) добавляли SEM-Cl (2,61 г, 15,68 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°С, затем разделяли между водой и этилацетатом и экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×40 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазол-7-карбоксилата (1,50 г, 49,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):385 [M+H]⁺.

К перемешиваемой смеси метил-4-бром-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил индазол-7-карбоксилата (1,50 г, 3,89 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,09 г, 5,84 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (0,33 г, 0,39 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (3,80 г, 11,68 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью СН₂Сl₂/МеОН (10:01) с получением метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-{[2-(триметилсилил)этокси метил индазол-7-карбоксилата (0,95 г, 49,74%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):491 [M+H]+.

Синтез промежуточного соединения В265

Смесь метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил} индазол-7-карбоксилата (500,00 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (2 M раствора) (20 мл, 4,00 экв.) в ТНF (20 мл) перемешивали в течение 5 ч при 50°С. Реакционную смесь подкисляли до значения рH, равного 4, с помощью HCl (водн. раствора). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил} индазол-7-карбоновой кислоты (450 мг, 92,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):477 [M+H] $^+$.

К перемешиваемой смеси 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазол-7-карбоновой кислоты (450,0 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) и 8-хлор-2-метилимидазо-[1,2-а]-пиридин-6-амина (257,2 мг, 1,42 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (10 мл) добавляли НОВТ (153,0 мг, 1,13 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (146,4 мг, 1,13 ммоль, 1,20 экв.) и EDCI (542,9 мг, 2,83 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 40°С, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}индазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (560,0 мг, 92,6%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*):640 [М+Н]⁺.

Синтез соединения 286

Раствор трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)- 2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил} индазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в смеси ТFA/DCM (1:1) (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 1, градиент 19) с получением N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-4-(пиперазин-1-ил)-2H-индазол-7-карбоксамида (25,5 мг, 36,55%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):410 [М+H]⁺. 1 H-ЯМР (400 МГц, DMSO- 4 d) δ 13,01 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,15 (d, 2 1,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, 2 8,2 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (d, 2 1,7 Гц, 1H), 6,55 (d, 2 8,3 Гц, 1H), 3,40 (dd, 2 6,3, 3,6 Гц, 4H), 2,96-2,89 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Пример 35. Синтез соединения 284

Синтез промежуточного соединения В267

Смесь метил-4-бром-2H-индазол-7-карбоксилата (500,00 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.) и тетрафторборгидрида триэтилоксония (1117,26 мг, 5,88 ммоль, 3,00 экв.) в АсОН (5 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и

фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-этилиндазол-7-карбоксилата (480,0 мг, 86,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):283 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения В268

К перемешиваемой смеси метил-4-бром-2-этилиндазол-7-карбоксилата (480,00 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (378,92 мг, 2,03 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (141,80 мг, 0,17 ммоль, 0,10 экв.) и Cs_2CO_3 (1657,15 мг, 5,09 ммоль, 3,00 экв.) при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 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 смесью CH2Cl2/MeOH (10:01) с получением метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-этилиндазол-7-карбоксилата (390,00 мг, 59,22%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):389 [M+H] $^+$

Синтез промежуточного соединения В269

Смесь метил-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-этилиндазол-7-карбоксилата (390,00 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (2 M раствора) (2 мл, 4,00 экв.) в ТНF (5 мл) перемешивали в течение 5 ч при 50° С. Реакционную смесь подкисляли до значения рH, равного 4, с помощью HCl (водн. раствора). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-этилиндазол-7-карбоновой кислоты (340,0 мг, 90,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):375 [M+H] $^+$

К перемешиваемой смеси 4-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-этилиндазол-7-карбоновой кислоты (340,00 мг, 0,91 ммоль, 1,00 экв.) и 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (197,90 мг, 1,09 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (10 мл) добавляли НОВТ (147,23 мг, 1,09 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (352,07 мг, 2,72 ммоль, 3,00 экв.) и EDCI (208,88 мг, 1,09 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 40° С, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-этилиндазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (380,0 мг, 77,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):538 [M+H] $^+$

Синтез соединения 284

Раствор трет-бутил-4-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-этилиндазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl/диоксан (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 9, градиент 8) с получением N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-этил-4-(пиперазин-1-ил)индазол-7-карбоксамида (26,1 мг, 32,0%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):438 [M+H]⁺. 1 H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,55 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,40 (dd, J=6,5, 3,6 Гц, 4H), 3,02-2,95 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 36. Синтез соединения 283

4-Бром-2-метил-1-бензофуран-7-карбоновую кислоту (300,00 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (282,0 мг, 1,40 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (304,0 мг, 2,30 ммоль, 2,00 экв.), EDCI (338,0 мг, 1,70 ммоль, 1,50 экв.) и HOBT (238,0 мг, 1,70 ммоль, 1,50 экв.) объединяли в DCM (3,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении до получения остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил-4-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (300,0 мг, 58,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):437 [М+Н]⁺.

Синтез промежуточного соединения В272

К раствору трет-бутил-4-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо-[1,2-а]пиридина (75,0 мг, 0,20 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксана (5,0 мл) и воды (1,0 мл) добавляли K_3PO_4 (145,0 мг, 0,60 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (18,0 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 86,3%) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд):507 [M+H]⁺.

Синтез соединения 283

Смесь трет-бутил-4-(4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и НСІ (газообразного) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной НРLС (условия 1, градиент 18) с получением 4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (14,9 мг, 37,2%) в виде белого твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):407 [М+Н]+. **¹Н-ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=3,1, 1,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=12,1, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (t, J=1,1 Гц, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,58 (dd, J=12,0, 2,5 Гц, 2H), 2,54 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,40 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,84 (dd, J=11,7, 4,0 Гц, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Пример 37. Синтез соединения 282

Синтез промежуточного соединения В273

К смеси трет-бутил-4-(4-бром-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-илбороновой кислоты (65,0 мг, 0,30 ммоль, 1,50 экв.) в смеси диоксана (5 мл) и воды (1 мл) добавляли K_3PO_4 (145,0 мг, 0,60 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (18,0 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 86,8%) в виде масла. LCMS (ES, Macca/ заряд):504 [M+H] $^+$.

Синтез соединения 282

Смесь трет-бутил-4-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-1-бензофуран-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и смесь HCl/диоксан (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под давлением с получением остатка. Остаток очищали

посредством препаративной HPLC (условия 1, градиент 18) с получением 4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1-бензофуран-7-карбоксамида (10,6 мг, 13,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*):404 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,26 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 2,98 (dt, J=12,3, 3,7 Гц, 2H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,60-2,53 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 1,84 (dd, J=12,7, 3,8 Гц, 2H), 1,47 (qd, J=11,5, 4,0 Гц, 2H).

Пример 38. Синтез соединения 280

Синтез промежуточного соединения В274

К перемешиваемой смеси 4-бром-2-метилиндазол-7-карбоновой кислоты (650,00 мг, 2,55 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (765,57 мг, 3,82 ммоль, 1,50 экв.) в DMF частями добавляли НАТU (1453,42 мг, 3,82 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (988,06 мг, 7,64 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:01) с получением трет-бутил-4-(4-бром-2-метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (700,00 мг, 62,81%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):437 [М+Н] ⁺.

Синтез промежуточного соединения В275

К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(4-бром-2-метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-илбороновой кислоты (133,06 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.) в смеси диоксан/ H_2O (4:1) частями добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (37,25 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (189,61 мг, 1,37 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при $80^{\circ}C$ в атмосфере азота, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (1×10 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 смесью $\mathrm{CH_2Cl_2/MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил-4-(4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (120,00 мг, 51,80%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):507 [M+H] $^+$

Синтез соединения 280

Смесь трет-бутил-4-(4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (120,00 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и HCl/диоксана (5,00 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 1, градиент 18) с получением 4-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (28,30 мг, 35,27%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряо*):407 [М+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=12,2, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 2,98 (dt, J=12,6, 4,1 Гц, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,47 (dd, J=10,3, 3,6 Гц, 2H).

Пример 39. Синтез соединения 281

Синтез промежуточного соединения В276

К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(4-бром-2-метилиндазол-7-(200,00 МΓ. 0,46 ммоль, амидо)пиперидин-1-карбоксилата 1,00 экв.) диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-илбороновой кислоты (131,02 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.) в смеси диоксан/H₂O (4:1, 5,00 мл) частями добавляли Pd(PPh₃)₄ (52,85 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (189,61 мг, 1,37 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью СН₂Сl₂/МеОН (10:01) с получением трет-бутил-4-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 43,42%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, $macca/sapa\partial$):504 [M+H]⁺.

Синтез соединения 281

Смесь трет-бутил-4-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилиндазол-7-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (120,00 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и HCl/диоксана (5,00 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 1, градиент 18) с получением 4-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)индазол-7-карбоксамида (61,10 мг, 63,55%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):404 [М+H] + 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO- 1 до 8 9,26 (d, 1 д=7,6 Гц, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1 д=7,4 Гц, 1H), 7,90 (d, 1 д=7,5 Гц, 1H), 7,79 (d, 1 д=5,5 Гц, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,02 (d, 1 д=10,6 Гц, 1H), 2,98 (d, 1 д=12,0 Гц, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,54-2,48 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,92 (dd, 1 д=12,8, 5,0 Гц, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H).

Пример 40. Синтез соединения 279

Синтез промежуточного соединения В277

К перемешиваемой смеси 4-бром-N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилиндазол-7-карбоксамида (100,00 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (76,06 мг, 0,36 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (19,98 мг, 0,02 ммоль, 0,100 экв.) и Cs_2CO_3 (233,46 мг, 0,72 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 100° C в атмосфере азота, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (1×10 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 смесью PE/EA (1:4) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-[7-({8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,00 мг, 45,67%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):550 [M+H] $^+$.

Раствор трет-бутил-(1R,5S)-3- $[7-(\{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]$ пиридин-6-ил $\}$ карбамоил)-2-метилиндазол-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1] октан-8-карбоксилата (60,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 9, градиент 9) с получением N- $\{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]$ пиридин-6-ил $\}$ -4-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1] октан-3-ил]-2-метилиндазол-7-карбоксамида (6,10 мг, 12,43%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):450 [М+Н] + 1**H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,71 (dd, J=11,3, 2,3 Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (dd, J=11,2, 2,3 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (dt, J=12,0, 8,2 Гц, 4H).

Пример 41. Синтез соединения 287

Синтез соединения 287

N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-4-(пиперазин-1-ил)-2H-Смесь индазол-7-карбоксамида (80,00 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и формальдегида (11,72 мг, 0,39 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (5 мл, 123,50 ммоль, 632,72 экв.) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли STAB (82,73 мг, 0,39 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия 6, градиент 1, градиент 2) с получением N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2а]пиридин-6-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2Н-индазол-7-карбоксамида (1,9 мг, 2,30%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):424 [M+H] +. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO d_6) δ 13,12 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,56 (d, J=1,6 Γ u, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,3 Γ ц, 1H), 4,12 (d, J=13,2 Γ ц, 2H), 3,44 (d, J=12,6 Γ ц, 3H), 3,44 (d, J=12,6 Γ μ , 4H) 3,30 (dt, J=12,7, 9,2 Γ μ , 2H), 2,86 (d, J=4,2 Γ μ , 3H).

Пример 42. Иллюстративный анализ сплайсинга для отслеживания уровней экспрессии сплайс-вариантов

Соединения, описанные в данном документе, применяли для модулирования представленности РНК-транскриптов в клетках. Экспрессию mRNA-мишени измеряли посредством выявления образования соединения экзон-экзон в каноническом транскрипте (СЈ). Событие включения экзона, опосредованное соединением, определяли по наблюдаемому повышению образования нового соединения с альтернативным экзоном (AJ). Анализы на основе qPCR в реальном времени применяли для выявления таких сплайсинговых переключений и исследования эффективности различных соединений по отношению к разным генам-мишеням. Анализ на основе высокоэффективной количественной PCR в реальном времени (RT-qPCR) разрабатывали для количественного определения таких двух изоформ mRNA (CJ и AJ) для иллюстративного гена, представляющего собой НТТ, вместе с контрольным геном "домашнего хозяйства", представляющим собой GAPDH или GUSB, или PPIA, применяемым для нормализации. Вкратце, клеточную линию А673 или К562 обрабатывали различными соединениями, описанными в данном документе (например, соединениями формулы (I)). После обработки уровни mRNA-мишеней гена HTT определяли из каждого образца клеточного лизата посредством синтеза cDNA с последующей qPCR.

Материалы:

набор Cells-to- C_T 1-step: ThermoFisher A25602, реагент для лизирования клеток Cells-to- C_T : ThermoFisher 4391851C, мастер-микс TaqManTM Fast Virus 1-Step: ThermoFisher 4444436,

GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (анализ: Hs99999905_m1) - применяется для K562/суспензионных клеточных линий

GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E (анализ: Hs99999908_m1) - применяется для K562/суспензионных клеточных линий

PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E (анализ: Hs99999904_m1) - применяется для A673/адгезивных клеточных линий

Последовательности зонда/праймера

Каноническое соединение (СЈ)

Праймер 1 для гена HTT: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

Праймер 2 для гена HTT: GCCTGGAGATCCAGACTCA

Зонд СҮ5 для гена HTT: /5Су5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

Альтернативное соединение (АЈ)

Праймер 1 для гена HTT: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

Праймер 2 для гена HTT: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

Зонд FAM для гена HTT: /56-

FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

Описание

Клеточную линию A673 культивировали в DMEM с 10% FBS. Клетки разбавляли полной средой для роста и высевали в 96-луночный планшет (15000 клеток в 100 мкл среды на лунку). Планшет инкубировали при 37° C с 5% CO₂ в течение 24 часов для обеспечения

адгезии клеток. Получали 11-точечное 3-кратное последовательное разбавление соединений в DMSO, затем во вспомогательном планшете осуществляли разбавление в среде. Соединения переносили из вспомогательного планшета в планшет с клетками при верхней дозе с конечной концентрацией, составляющей 10 мкМ на лунку. Конечную концентрацию в DMSO поддерживали на уровне 0,25% или ниже. Планшет с клетками возвращали в инкубатор при 37°C с 5% CO₂ в течение дополнительных 24 часов.

Клеточную линию K562 культивировали в IMDM с 10% FBS. В случае K562 клетки разбавляли полной средой для роста и высевали либо в 96-луночный планшет (50000 клеток в 50 мкл среды на лунку), либо в 384-луночный планшет (8000-40000 клеток в 45 мкл среды на лунку). Получали 11-точечное 3-кратное последовательное разбавление соединений в DMSO, затем во вспомогательном планшете осуществляли разбавление в среде. Соединение переносили из вспомогательного планшета в планшет с клетками при верхней дозе с конечной концентрацией, составляющей 10 мкМ на лунку. Конечную концентрацию в DMSO поддерживали на уровне 0,25% или ниже. Конечный объем составлял 100 млк для 96-луночного планшета и 50 мкл для 384-луночного планшета. Затем планшет с клетками помещали в инкубатор при 37°C с 5% СО2 в течение 24 часов.

Затем клетки аккуратно промывали с помощью 50 мкл - 100 мкл холодного PBS перед началом добавления буфера для лизирования клеток. В каждую лунку добавляли 30 мкл - 50 мкл характеризующегося комнатной температурой буфера для лизирования клеток с ДНКазой I (и необязательно RNAsin). Клетки тщательно встряхивали/смешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут для осуществления лизирования и затем добавляли 3 мкл - 5 мкл стоп-раствора комнатной температуры, и лунки снова встряхивали/смешивали. После 2-5 минут планшет с клеточным лизатом переносили на лед для подготовки к реакции RT-qPCR. Лизаты могли также замораживать при -80°C для дальнейшего применения.

В некоторых случаях применяли буфер для непосредственного лизирования клеток. Подходящий объем 3X буфера для лизирования клеток (10 мМ трис, 150 мМ NaCl, 1,5% - 2,5% игепала и 0,1 -1 мк/мкл RNAsin, pH 7,4) непосредственно добавляли к клеткам, представляющим собой либо K562, либо A673, находящимся в средах, и смешивали посредством 3-х кратного пипетирования. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием/взбалтыванием в течение 20-50 минут для обеспечения осуществления лизирования. По прошествии этого времени планшет с клеточным лизатом переносили на лед для подготовки к реакциям RT-qPCR. Лизаты могли также замораживать при -80°C для дальнейшего применения.

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 АJ, 20X (FAM)	0,5
Праймеры+зонд CJ, 20X (CY5)	0,5
Контроль PPIA, 20X (VIC)	0,5
Клеточный лизат (1X)	1-2
H ₂ O	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:

	Количество		
Стадия	циклов	Темп.	Время
Стадия к. т.	1	50°C	5 мин
Инактивация к. т./начальная			
денатурация	1	95°C	20 c
Амплификация	40	95°C	3 с
	40	60°C	30 c

Анализ данных проводили сначала путем определения Δ Ct по сравнению с геном домашнего хозяйства. Затем это значение Δ Ct нормализовали против контроля с DMSO ($\Delta\Delta$ Ct) и преобразовывали в RQ (относительное количественное значение) с применением уравнения $2^{(-\Delta\Delta}$ Ct). Затем RQ преобразовывали в значение ответа в процентах путем произвольной установки аналитического окна, составляющего 3,5 Δ Ct, для HTT-CJ и аналитического окна, составлявшего 9 Δ Ct, 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 мРНК AJ приведено в виде Δ C50 (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой повышение количества AJ), в то же время понижение уровней мРНК CJ приведено в виде IC50 (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение данных результатов проиллюстрировано в таблице 2, где "А" представляет собой AC_{50}/IC_{50} , составляющее менее 100 нМ, "В" представляет собой AC_{50}/IC_{50} , составляющее от 100 нМ до 1 мкМ, и "С" представляет собой AC_{50}/IC_{50} ,

составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ, и "D" представляет собой AC_{50}/IC_{50} , составляющее более 10 мкМ.

Таблица 2. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

№ соединения	HTT АЈ, АС ₅₀ (нМ)	HTT CJ, AC ₅₀
110		(нМ)
118	С	C
119	D	С
140	С	С
141	A	A
142	С	С
143	В	В
145	С	С
148	С	С
149	С	С
187	В	В
188	D	D
189	С	С
190	С	С
191	С	В
193	С	С
194	С	С
196	С	С
197	D	D
198	С	В
199	В	В
200	С	C
201	D	D
202	С	D
203	C	С
204	C	С
205	C	В
206	C	C
207	В	В
208	В	В

	TITET A I	HTT
No	HTT AJ,	CJ,
соединения	AC ₅₀	AC_{50}
	(нМ)	(нМ)
209	В	В
210	В	В
211	С	С
212	D	С
217	С	С
218	D	D
219	D	D
228	В	В
229	В	В
230	D	D
231	D	D
234	В	С
235	С	С
238	С	С
239	В	В
240	В	В
241	С	С
242	С	В
243	В	В
244	D	D
245	В	В
246	С	С
247	D	D
249	D	D
250	В	В
251	В	В
252	В	В
253	D	D
255	С	С

№ соединения	HTT AJ, AC ₅₀ (HM)	HTT CJ, AC ₅₀ (HM)
256	С	С
257	С	С
258	В	С
259	С	С
260	В	В
261	С	С
262	D	D
263	С	С
264	D	D
265	D	D
266	С	С
267	С	D
268	D	D
269	В	В
270	D	D

	нтт ај,	HTT
Nº	AC ₅₀	CJ,
соединения		AC ₅₀
	(нМ)	(нМ)
271	D	D
272	В	В
273	D	D
274	D	С
275	С	С
277	В	В
278	С	С
279	С	С
280	С	С
281	С	С
282	С	С
283	D	С
284	D	С
285	В	В
286	D	D

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 мРНК-транскрипта СЈ. 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 мРНК СЈ для трех иллюстративных генов (HTT, SMN2 и мишень С) анализировали на данной панели, приведены в виде IC₅₀ (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества СЈ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрировано в таблице 3, где "А" представляет собой IC_{50} , составляющее менее 100 нМ, "В" представляет собой IC_{50} , составляющее от 100 нМ до 1 мкМ, и "С" представляет собой IC_{50} , составляющее

от 1 мкМ до 10 мкМ, и "D" представляет собой IC_{50} , составляющее более 10 мкМ. **Таблица 3.** Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение			Мишень
Nº	НТТ	SMN2	C
118	С	-	D
119	С	В	D
140	С	В	-
141	A	A	В
142	С	A	В
143	В	A	A
145	С	A	В
148	С	В	С
149	С	A	D
187	В	A	В
188	D	В	С
189	С	A	С
190	С	В	С
191	В	A	С
192	С	A	С
193	С	A	D
194	С	A	D
195	D	A	D
196	С	A	С
197	D	В	D
198	В	A	С
199	В	A	С
200	С	A	С
201	D	С	D
202	D	A	D
203	С	В	C

Соединение Мишен			
	HTT	SMN2	
Nº			С
204	С	A	С
205	В	A	С
206	С	A	D
207	В	A	С
208	В	A	С
209	В	D	С
210	В	A	С
211	С	A	D
212	С	В	D
217	С	С	D
218	D	A	D
219	D	В	D
228	В	A	В
229	В	A	С
230	D	D	D
231	D	D	D
234	С	A	C
235	С	A	D
238	С	A	D
239	В	A	С
240	В	A	C
241	С	A	С
242	В	A	С
243	В	A	C
244	D	В	D
245	В	A	В

Соединение №	нтт	SMN2	Мишень С
246	С	A	D
247	D	D	D
249	D	A	D
250	В	A	C
251	В	A	С
252	В	A	В
253	D	С	D
255	С	A	D
256	С	A	D
257	С	A	D
258	С	A	С
259	С	A	С
260	В	A	D
261	С	С	D
262	D	A	D
263	С	A	С
264	D	D	D

Соединение	нтт	SMN2	Мишень
No	1111	SIVINZ	C
265	D	С	D
266	С	A	D
267	D	A	D
268	D	D	D
269	В	A	С
270	D	D	D
271	D	В	D
272	В	A	В
273	D	A	D
274	С	A	D
275	С	A	D
277	В	A	С
278	С	A	С
279	С	A	D
280	С	С	D
281	С	В	С

Эквиваленты и объем

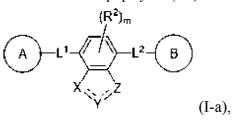
Данная заявка относится к разным выданным патентам, опубликованным заявкам на патенты, статьям в журналах и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных источников и данным описанием, описание имеет преимущественную 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, 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 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 средней квалификации в данной области 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 (І-а):



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 X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или -

 $C(O)OR^{D}$;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - $\mathbb{OR}^{\mathrm{A1}}$;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR A ; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х 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 А представляет собой азотсодержащий гетероциклил.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
$$A$$
 выбран из $(R^1)_{0-8}$

$$(R^{1})_{0.5} = \begin{pmatrix} (R^{1})_{0.5} & (R^{1})_{0.5} & (R^{1})_{0.10} & (R^{1$$

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из $H\dot{N}$ HN HN HN HN NA NA 6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из HN HN N N N N 7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из 8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В представляет собой

- 10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой -O-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-.
- 11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L^1 отсутствует, и L^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)$ -.
- 12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N или $N(R^{3c})$.
- 13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из X, Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), а каждый из других X, Y и Z независимо представляет собой O, N или $N(R^{3c})$.
- 14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой O.
- 15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из Z и Y независимо представляет собой N или $N(R^{3c})$, и X представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH).
- 16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), и каждый из Y и Z независимо представляет собой N или $N(R^{3c})$.
- 17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O.

$$\begin{cases} -L^{1} & \downarrow \\ \\ & \downarrow \\ & \downarrow \\ \\ & \downarrow \\ & \downarrow$$

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

выбран

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представлено формулой (I-b):

$$\begin{array}{c}
(\mathbb{R}^2)_{m} \\
 & \\
\mathbb{Z}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(\mathbb{R}^2)_{m} \\
\mathbb{R}^2 \\
\mathbb{R}^2$$

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 X, Y и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, $N(R^{3c})$ или O, и связи в кольце, содержащем X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность;

 L^2 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкениленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, 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, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; 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^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или - OR^A ;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; или

каждый из R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

 R^{3c} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR A , -NR B R C , -C(O)R D или - C(O)OR D ;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -

алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -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 \mathbb{R}^7 представляет собой \mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_6 -алкил, галоген, циано, оксо или - \mathbb{OR}^{A1} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или - OR^A ;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, - $C(O)R^D$ или - $S(O)_xR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или - OR^A ; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

т равняется 0, 1 или 2; и

х равняется 0, 1 или 2.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c):

$$(R^2)_m$$

$$L^2 - B$$

$$R^{3a} \qquad O$$

$$R^{3a} \qquad (I-c),$$

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из $A,\,B,\,L^2,\,R^2,\,R^{3a},\,m$ и их подпеременные определены в п. 1.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d):

$$\begin{array}{c|c} (R^2)_m \\ \hline A & L^2 - B \\ \hline R^{3a} & N \\ \dot{R}^{3c} & (I-d), \end{array}$$

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из $A,\,B,\,L^2,\,R^2,\,R^{3a},\,R^{3c},\,m$ и их подпеременные определены в п. 1.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e):

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, X, Y, Z, L^2 , R^2 , R^4 , m и их подпеременные определены в π . 1.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h):

$$\begin{array}{c|c}
A & O \\
R^{3a} & N - B
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^{3a} & (I-h),
\end{array}$$

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L^2, R^{3a}, R^4 , m и их подпеременные определены в π . 1.

- 24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из соединения, перечисленного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.
- 25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 26. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25, где соединение обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).
- 27. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25, где соединение связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, PHK, например pre-mRNA).
- 28. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25, где соединение обеспечивает стабилизацию нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).
- 29. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25, 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.
 - 30. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25,

где соединение обеспечивает понижение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, PHK, 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.

31. 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 композицию на его основе по любому из пп. 1-25,

включающий приведение нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) в контакт с соединением формулы (I).

- 32. Способ по п. 31, где компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I).
- 33. 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. 1-24 или фармацевтической композицией по п. 25.
- 34. Способ по п. 33, где изменение предусматривает образование петли в нуклеиновой кислоте.
- 35. Способ по п. 33, где изменение предусматривает стабилизирование петли в нуклеиновой кислоте.
- 36. Способ по п. 33, где изменение предусматривает удаление петли в нуклеиновой кислоте.
- 37. Способ по любому по любому из пп. 33-36, где нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.
- 38. Композиция для применения в лечении заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающего введение субъекту соединения формулы (I) по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композиции по п. 25.
- 39. Композиция для применения по п. 38, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).
- 40. Композиция для применения по п. 38, 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.
- 41. Композиция для применения по п. 38, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение.
 - 42. Композиция для применения по п. 38, где заболевание или нарушение

предусматривает болезнь Хантингтона.

По доверенности