

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2021.02.28

(51) Int. Cl. A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

(31) 62/983,541; 63/007,333; 63/040,484;
63/072,790; 63/126,492
(32) 2020.02.28; 2020.04.08; 2020.06.17;
2020.08.31; 2020.12.16
(33) US
(86) PCT/US2021/020153
(87) WO 2021/174164 2021.09.02
(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.

A1

202292472

202292472

A1

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ 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 pre-mRNA часто приписываются изменениям в сигналах от сайта сплайсинга или в мотивах последовательностей и регуляторных факторах сплайсинга (Faustino and Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37). Современные виды терапии, обеспечивающие модулирование экспрессии РНК, включают целенаправленное воздействие на олигонуклеотиды и генную терапию; однако каждый из таких способов воздействия имеет собственные недостатки, как это представлено в настоящее время. Как таковая существует необходимость в новых технологиях для модулирования экспрессии РНК, в том числе в разработке низкомолекулярных соединений, которые направляют сплайсинг.

Сущность изобретения

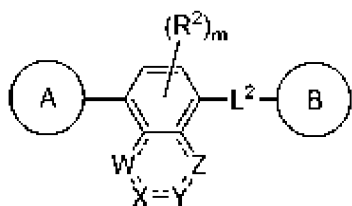
В настоящем изобретении описаны соединения и связанные с ними композиции, которые, среди прочего, обеспечивают модулирование сплайсинга нуклеиновых кислот, например сплайсинга pre-mRNA, а также способы их применения. В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения формулы (I) (например, соединение формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f)) 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) или (I-f) 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, 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, участник механизма сплайсинга, например, один или несколько из snRNP U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac) или их комбинацию. В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для изменения композиции или структуры нуклеиновой кислоты (например, pre-mRNA или mRNA (например, pre-mRNA и mRNA, которая происходит из pre-mRNA), например, путем обеспечения повышения или понижения частоты сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления повышение или понижение частоты сплайсинга приводит к модулированию уровня вырабатываемого продукта гена (например, РНК или белка).

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для предупреждения и/или лечения заболевания, нарушения или состояния, например заболевания, нарушения или состояния, связанного со сплайсингом, например альтернативным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f) 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) или (I-f) 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) или (I-f) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры), и

композиции на их основе являются применимыми для предупреждения и/или лечения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания у субъекта.

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



(I-a), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; каждый из W, 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 W, X, Y и Z, могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность; L² отсутствует, представляет собой C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-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 R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C₁-C₆алкиленарил, C₁-C₆алкениленарил, C₁-C₆алкиленгетероарил, 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, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁶; или две группы R¹ 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 R⁶; каждый R² 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, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ; 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, гетероцикл или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое 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, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_1-C_6 -алкиленарил или C_1-C_6 -алкиленгетероарил; каждый R^{11} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -гетероалкил, C_1-C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^7 представляет собой C_1-C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; 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-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f)) 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) или (I-f)) 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) или (I-f)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в модулировании сплайсинга, например сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, например pre-mRNA) с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера. Модуляция сплайсинга может предусматривать влияние на любую стадию, вовлеченную в сплайсинг, и может предусматривать событие до или после события сплайсинга. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) связывается с мишенью, например нуклеиновой кислотой-мишенью (например, ДНК или РНК, например РНК-предшественником, например pre-mRNA), белком-мишенью или их комбинацией (например, snRNP и pre-mRNA). Мишень может предусматривать сайт сплайсинга в pre-mRNA или компонент механизма сплайсинга, такой как snRNP U1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, ДНК или РНК, например РНК-предшественника, например pre-mRNA), белка-мишени или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) обеспечивает повышение или понижение частоты сплайсинга в сайте сплайсинга в нуклеиновой кислоте-мишени (например, РНК, например РНК-предшественнике, например pre-mRNA) на приблизительно 0,5% или больше (например, приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%,

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

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

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

изобретении предусмотрены способы обеспечения регуляции с увеличением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формулы (I) (например, соединения формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f)) 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) или (I-f)) 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) или (I-f)) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение приводит к нежелательному или aberrантному сплайсингу. 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 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) или (I-f)) 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) или (I-f)) 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) или (I-f)) 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) или (I-f)) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или фармацевтической композицией на его основе. В определенных вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно включают инструкции для введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или фармацевтической композиции на его основе.

Во всех без исключения аспектах настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления соединение, нуклеиновая кислота-мишень (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) или белок-мишень, описанные в данном документе, представляют собой соединение,

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

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

Подробное описание

Выбранные химические определения

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

Сокращения, применяемые в данном документе, имеют их традиционное значение в областях химии и биологии. Химические структуры и формулы, указанные в данном документе, построены в

соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

Если приведен диапазон значений, подразумевается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в рамках диапазона. Например, подразумевается, что "C₁-C₆алкил" охватывает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₁-C₆-, C₁-C₅-, C₁-C₄-, C₁-C₃-, C₁-C₂-, C₂-C₆-, C₂-C₅-, C₂-C₄-, C₂-C₃-, C₃-C₆-, C₃-C₅-, C₃-C₄-, C₄-C₆-, C₄-C₅- и C₅-C₆алкил.

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 ("C₁-C₂₄алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-12 атомов углерода ("C₁-C₁₂алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-8 атомов углерода ("C₁-C₈алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода ("C₁-C₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C₂-C₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C₁алкил"). Примеры C₁-C₆алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), н-пропил (C₃), изопропил (C₃), н-бутил (C₄), трет-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), изобутил (C₄), н-пентил (C₅), 3-пентанил (C₅), амил (C₅), неопентил (C₅), 3-метил-2-бутанил (C₅), третичный амил (C₅) и н-гексил (C₆). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C₇), н-октил (C₈) 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 C₁-C₁₀алкил (например, -CH₃). В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C₁-C₆алкил.

Применяемый в данном документе "алкенил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 24 атомов углерода, одну или несколько углерод-углеродных двойных связей и не содержащему тройных связей ("C₂-C₂₄алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода

("C₂-C₁₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C₂-C₈алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C₂-C₆алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("C₂алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C₂-C₄алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутаденил (C₄) и т. п. Примеры C₂-C₆алкенильных групп включают вышеуказанные C₂₋₄алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентаденил (C₅), гексенил (C₆) и т. п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) 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 C₁-C₁₀алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C₂-C₆алкенил.

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 ("C₂-C₂₄алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("C₂-C₁₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C₂-C₈алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C₂-C₆алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2 атома углерода ("C₂алкинил"). Одна или несколько углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутиниле) или концевыми (такими как в 1-бутиниле). Примеры C₂-C₄алкинильных групп включают этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и т. п. В каждом случае алкинильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкинил") или замещена ("замещенный алкинил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой незамещенный C_{2-10} алкинил. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой замещенный C_{2-6} алкинил.

Применяемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к нециклической устойчивой прямой или разветвленной цепи или их комбинации, включающей по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один атом галогена, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I. Атом(ы) галогена F, Cl, Br и I могут находиться в любом положении галогеналкильной группы. Иллюстративные галогеналкильные группы включают без ограничения $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-Cl_3$, $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$ и $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$. В каждом случае галогеналкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный галогеналкил") или замещена ("замещенный галогеналкил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

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

может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероалкил") или замещена ("замещенный гетероалкил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

Применяемый в данном документе "арил" относится к радикалу, представляющему собой моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую или трициклическую) $4n+2$ ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6, 10 или 14 общих π -электронов в циклической матрице), содержащему 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов, предусмотренных в ароматической кольцевой системе (" C_6 - C_{14} арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит шесть атомов углерода в кольце (" C_6 арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце (" C_{10} арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит четырнадцать атомов углерода в кольце (" C_{14} арил"; например, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например, C_6 - C_{10} -членный арил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. В каждом случае арильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный арил") или замещена ("замещенный арил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C_6 - C_{14} арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C_6 - C_{14} арил.

Применяемый в данном документе "гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую $4n+2$ ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6 или 10 общих π -электронов в циклической матрице), содержащему атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, предусмотренные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы (" 5 - 10 -членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах.

"Гетероарил" также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо в арильном, либо гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца обозначает число членов кольца в конденсированной (арил/гетероарил) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, где одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и т. п.), точка присоединения может находиться в любом из двух колец, т. е. либо кольцо с гетероатомом (например, 2-индолил), либо кольцо, 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 азапинил, 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 нафтиридирил, 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 ("C₃-C₁₀циклоалкил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-8 атомов углерода в кольце ("C₃-C₈циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C₃-C₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C₃-C₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 5-10 атомов углерода в кольце ("C₅-C₁₀циклоалкил"). Циклоалкильная группа может быть описана как, например, C₄-C₇-членный циклоалкил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Иллюстративные C₃-C₆циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и т. п. Иллюстративные C₃-C₈ циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C₃-C₆циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), кубанил (C₈), бицикло[1.1.1]пентанил (C₅), бицикло[2.2.2]октанил (C₈), бицикло[2.1.1]гексанил (C₆), бицикло[3.1.1]гептанил (C₇) и т. п. Иллюстративные C₃-C₁₀ циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C₃-C₈циклоалкильные группы, а также циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1*H*-инденил (C₉), декагидронафталинил (C₁₀), спиро[4.5]деканил (C₁₀) и т. п. Как иллюстрируют вышеуказанные примеры в определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является либо моноциклической ("моноциклический циклоалкил"), либо содержит кондесированную, 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, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("3-10-членный гетероциклил"). В гетероциклильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точка присоединения может представлять собой атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической ("моноциклический гетероциклил"), либо конденсированной, мостиковой или спиро- кольцевой системой, такой как бициклическая система ("бициклический гетероциклил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклильные бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероциклил" также включает кольцевые системы, где гетероциклильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими циклоалкильными группами, где точка присоединения находится либо в циклоалкильном, либо в гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, где гетероциклильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится в гетероциклильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероциклильной кольцевой системе. Гетероциклильная группа может быть описана как, например, 3-7-членный гетероциклил, где термин "членный" относится

к отличным от водорода кольцевым атомам, т. е. углероду, азоту, кислороду, сере, бору, фосфору и кремнию, в рамках фрагмента. В каждом случае гетероциклическая группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероциклический") или замещена ("замещенный гетероциклический") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероциклический. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероциклический.

Иллюстративные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические 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 гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения пиперазинил, морфолинил, пиридазинонил (2-метилпиридазин-3-онил), пиримидинонил (например, 1-метилпиримидин-2-онил, 3-метилпиримидин-4-онил), дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азапанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с C_6 арильным кольцом (также называемые в данном

документе 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и т. п. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с гетероциклическим кольцом (также называемые в данном документе 5,5-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения октагидропирролопирролил (например, октагидропирроло[3,4-с]пирролил) и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с гетероциклическим кольцом (также называемые 4,6-членное гетероциклическое кольцо), включают без ограничения диазаспирононил (например, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемые в данном документе 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,7-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения азабициклооктанил (например, (1,5)-8-азабицикло[3.2.1]октанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,8-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения азабициклононанил (например, 9-азабицикло[3.3.1]нонанил).

Термины "алкилен", "алкенилен", "алкинилен", "галогеналкилен", "гетероалкилен", "циклоалкилен" или "гетероциклилен", отдельно или в качестве части другого заместителя, означают, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкилена, гетероалкилена, циклоалкила или гетероциклила соответственно. Например, термин "алкенилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена. Алкиленовая, алкениленовая, алкиниленовая, галогеналкиленовая, гетероалкиленовая, циклоалкиленовая или гетероциклиленовая группа могут быть описаны как, например, C_1 - C_6 -членный алкилен, C_2 - C_6 -членный алкенилен, C_2 - C_6 -членный алкинилен, C_1 - C_6 -членный галогеналкилен, C_1 - C_6 -членный гетероалкилен, C_3 - C_8 -членный циклоалкилен или C_3 - C_8 -членный гетероциклилен, где термин "членный"

относится к отличным от водорода атомам в рамках фрагмента. В случае гетероалкиленовой и гетероциклиленовой групп гетероатомы также могут занимать любой или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Более того, ориентация связывающей группы не подразумевается направлением, в котором изображена формула связывающей группы. Например, формула $-C(O)_2R'$ может представлять собой как $-C(O)_2R'$, так и $-R'C(O)_2-$.

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

Применяемые в данном документе термины "галоген" или "галогено" относятся к фтору, хлору, бром 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, $-O$ -алкила или других модификаций.

Применяемый в данном документе термин "нуклеиновая кислота" относится к дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) или рибонуклеиновым кислотам (РНК) и полимерам на их основе либо в одно-, либо в двухцепочечной форме. Термин "нуклеиновая кислота"

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

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

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

Алкильная, алкенильная, алкинильная, галогеналкильная, гетероалкильная, циклоалкильная, гетероциклическая, 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 гетероциклической групп. Такие так называемые заместители, обеспечивающие образование кольца, как правило, но не обязательно, оказываются присоединенными к циклической основной структуре. В одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к одному члену основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к несмежным членам основной структуры.

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

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси

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

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

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

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

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

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

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

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

Соединение, описанное в данном документе, также может содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, H может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (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 amino 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, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновые или галактуриновые 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 изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут преобразовываться в соединения по настоящему изобретению с помощью химических или биохимических способов в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно преобразовываться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар трансдермального пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом.

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

кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как сольваты в жидкой фазе, так и выделяемые сольваты. Иллюстративные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

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

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

Другие определения

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

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

Термин "приблизительно" применяют в данном документе для обозначения в рамках типичных в уровне техники областей допустимых значений. Например, "приблизительно" можно понимать как приблизительно 2 стандартных отклонения от среднего значения. В

определенных вариантах осуществления приблизительно означает $\pm 10\%$. 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 объекта (например, образца) путем "непосредственного приобретения" или "опосредованного приобретения" значения или физического объекта. "Непосредственное приобретение" означает осуществление способа (например, осуществление аналитического метода или протокола) с получением значения или физического объекта. "Опосредованное приобретение" относится к получению значения или физического объекта от другого лица или из другого источника (например, сторонней лаборатории, которая непосредственно приобрела физический объект или значение). Непосредственное приобретение значения или физического объекта включает осуществление способа, который включает физическое изменение в физическом веществе или применение прибора или устройства. Примеры непосредственного приобретения значения включают получение образца от субъекта-человека. Непосредственное приобретение значения включает осуществление способа, в котором применяется прибор или устройство, например масс-спектрометр для получения данных масс-спектрометрии.

Термины "вводить", "осуществлять введение" или "введение", применяемые в данном документе, относятся к имплантированию, поглощению, принятию внутрь, введению посредством инъекции, вдыханию или другому введению соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе.

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

"Эффективное количество" соединения формулы (I) относится к количеству, достаточному для получения требуемого биологического ответа, т. е. лечения состояния. Как будет понятно специалисту в данной области техники, эффективное количество соединения формулы (I) может варьироваться в зависимости от факторов, таких как требуемое конечное биологическое состояние, фармакокинетика соединения, условие, подлежащее лечению, путь введения и возраст и состояние здоровья субъекта. Эффективное количество охватывает

терапевтическое и профилактическое лечение. Например, в лечении рака эффективное количество соединения по настоящему изобретению может снижать опухолевую нагрузку или останавливать рост или распространение опухоли.

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

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

"Предупреждение", "предупреждать" и "осуществлять предупреждение", применяемые в данном документе, относятся к обработке, которая включает введение средства терапии, например введение соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I)) до начала заболевания, нарушения или состояния с целью предотвратить физическое проявление указанного

заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления "предупреждение", "предупреждать" и "осуществление предупреждения" предписывают, что признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния еще не развились или еще не наблюдались. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает предупреждение, а в других вариантах осуществления не предусматривает.

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

Применяемые в данном документе термины "лечение," "лечить" и "осуществлять лечение" относятся к реверсированию, облегчению, задерживанию проявления начала или подавлению прогрессирования одного или нескольких симптомов, проявлений или лежащей в основе причины заболевания, нарушения или состояния (например, описанных в данном документе), например, путем введения средства терапии, например путем введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I)). В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, задерживание проявления начала или подавление прогрессирования симптома заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, задерживание проявления начала или подавление прогрессирования проявления заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления осуществление лечения, предусматривает снижение, реверсирование, облегчение, снижение или задерживание проявления начала, лежащего в основе причины заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления "лечение", "лечить"

и "осуществление лечения" предписывают, что признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния развились или наблюдались. В других вариантах осуществления средство лечения может быть введено при отсутствии признаков или симптомов заболевания или состояния, например, в случае превентивного лечения. Например, средство лечения может быть введено восприимчивому индивидууму до начала проявления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или учитывая генетические или другие факторы восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для задерживания проявления или предупреждения повторного возникновения. Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для задерживания проявления или предупреждения повторного возникновения. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает предупреждение, а в других вариантах осуществления не предусматривает.

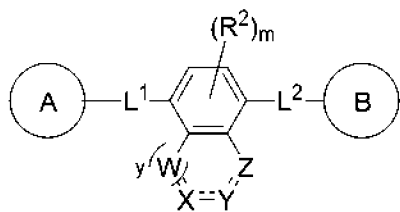
"Пролиферативное заболевание" относится к заболеванию, которое возникает вследствие аномального увеличения в объеме из-за размножения клеток (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть связано с: 1) патологической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

"Заболевание, отличное от пролиферативного," относится к заболеванию, которое в основном не увеличивается в объеме вследствие аномального размножения клеток. Заболевание, отличное от пролиферативного, может быть связано с любым типом клеток или типом тканей у субъекта. Иллюстративные заболевания, отличные от пролиферативного, включают неврологические заболевания или нарушения (например, болезнь экспансии повторов); аутоиммунные заболевания или нарушения; иммунодефицитные заболевания или

нарушения; лизосомные болезни или 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 одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I),

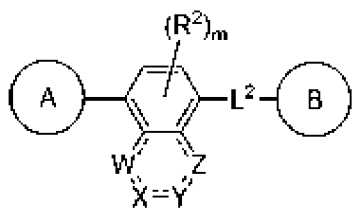


(I), или его фармацевтически приемлемые

соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; 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 L¹ и L² 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 одной 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 -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, -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, 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

с 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 она присоединена, 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, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ 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 R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое 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, 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; m равняется 0, 1 или 2; x равняется 0, 1 или 2; и y равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления y равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



(I-a), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; каждый из W, 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 W, 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, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$, 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 -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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_x R^D$; 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 гетероциклическое 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, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил или C_1 - C_6 -алкиленгетероарил; 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^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; 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.

Как в общем описано в данном документе, каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, например моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклил, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. Моноциклическое кольцо может быть насыщенным, частично

ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления 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 5-членное 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 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой моноциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R^1 .

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой бициклическое кольцо, например бициклический циклоалкил, бициклический гетероцикл, 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 7-членное 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 вариантах 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 R^1 .

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 вариантах 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 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или

несколькими R^1 .

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 А представляет собой моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 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 или 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 R^1 .

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 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный

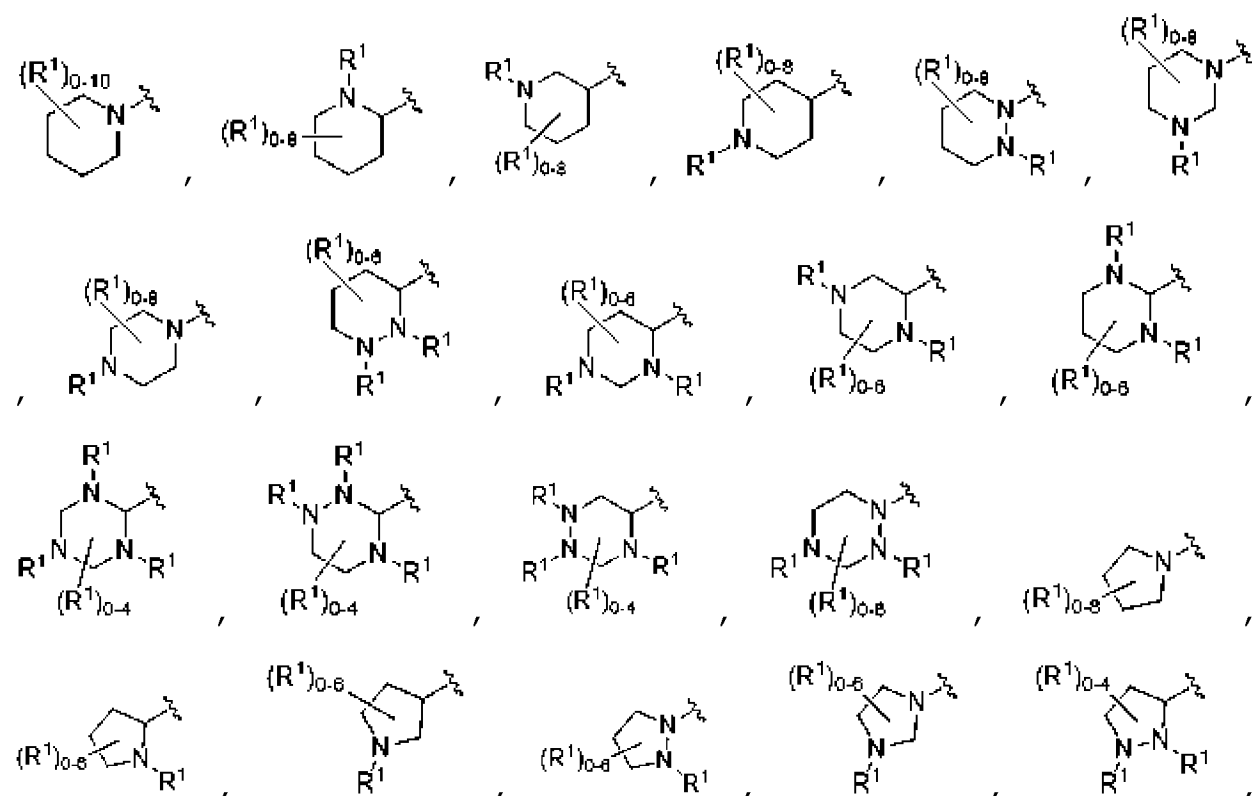
гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления 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 R^1 . В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота 6-членного азотсодержащего гетероциклила замещены, например, с помощью R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

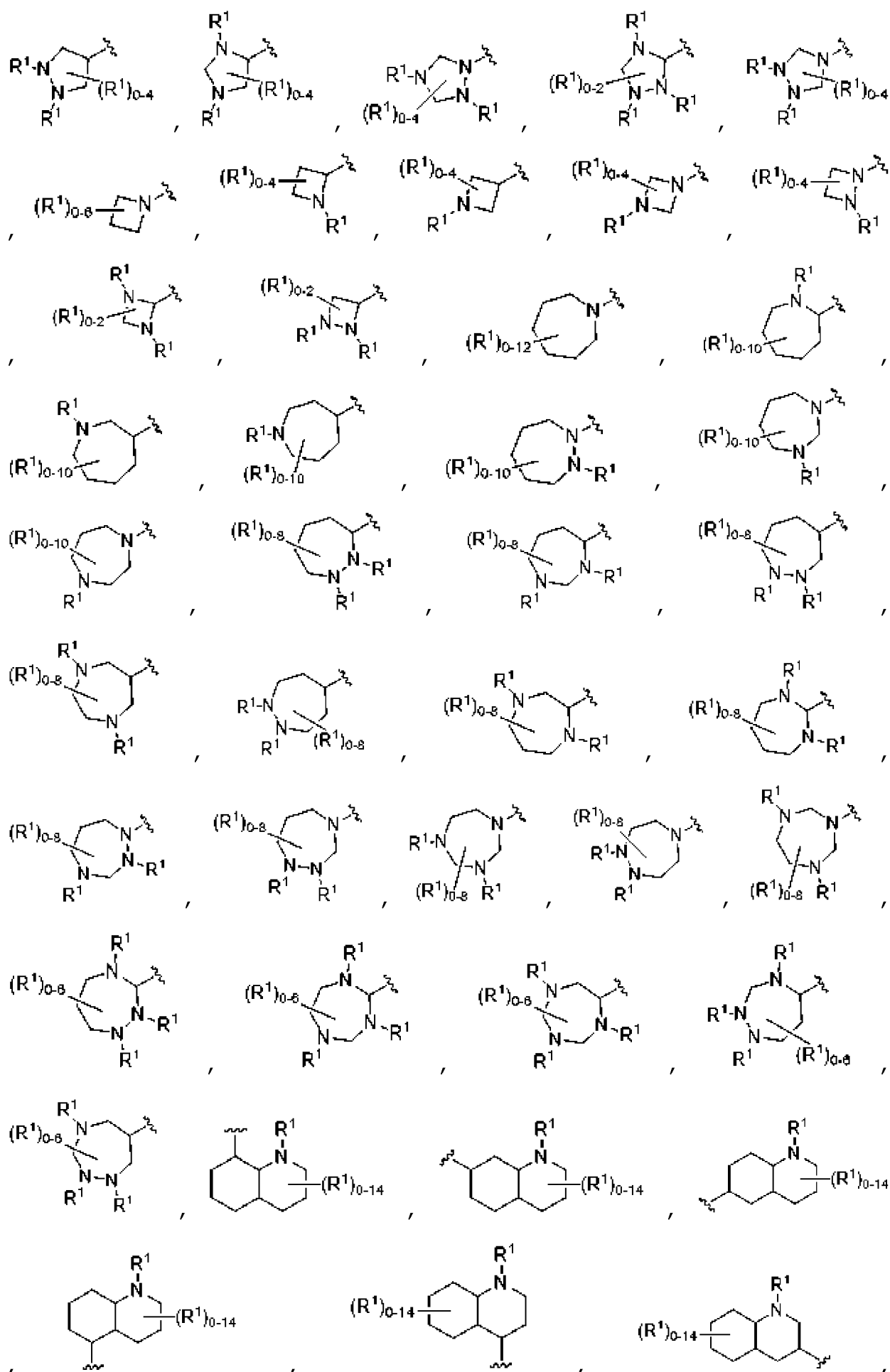
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный 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 R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила

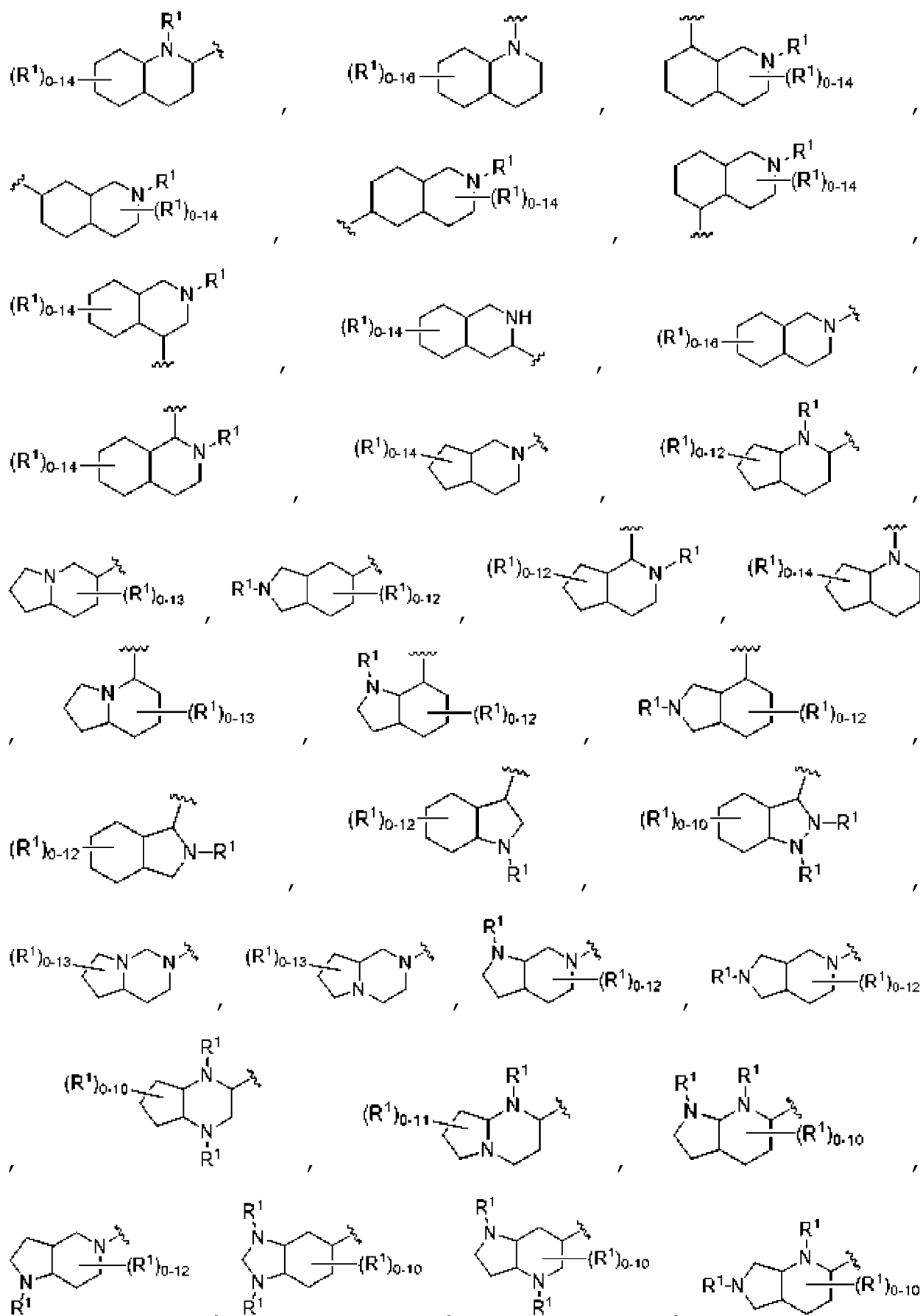
или гетероарила замещены, например, с помощью R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероцикл или гетероарил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

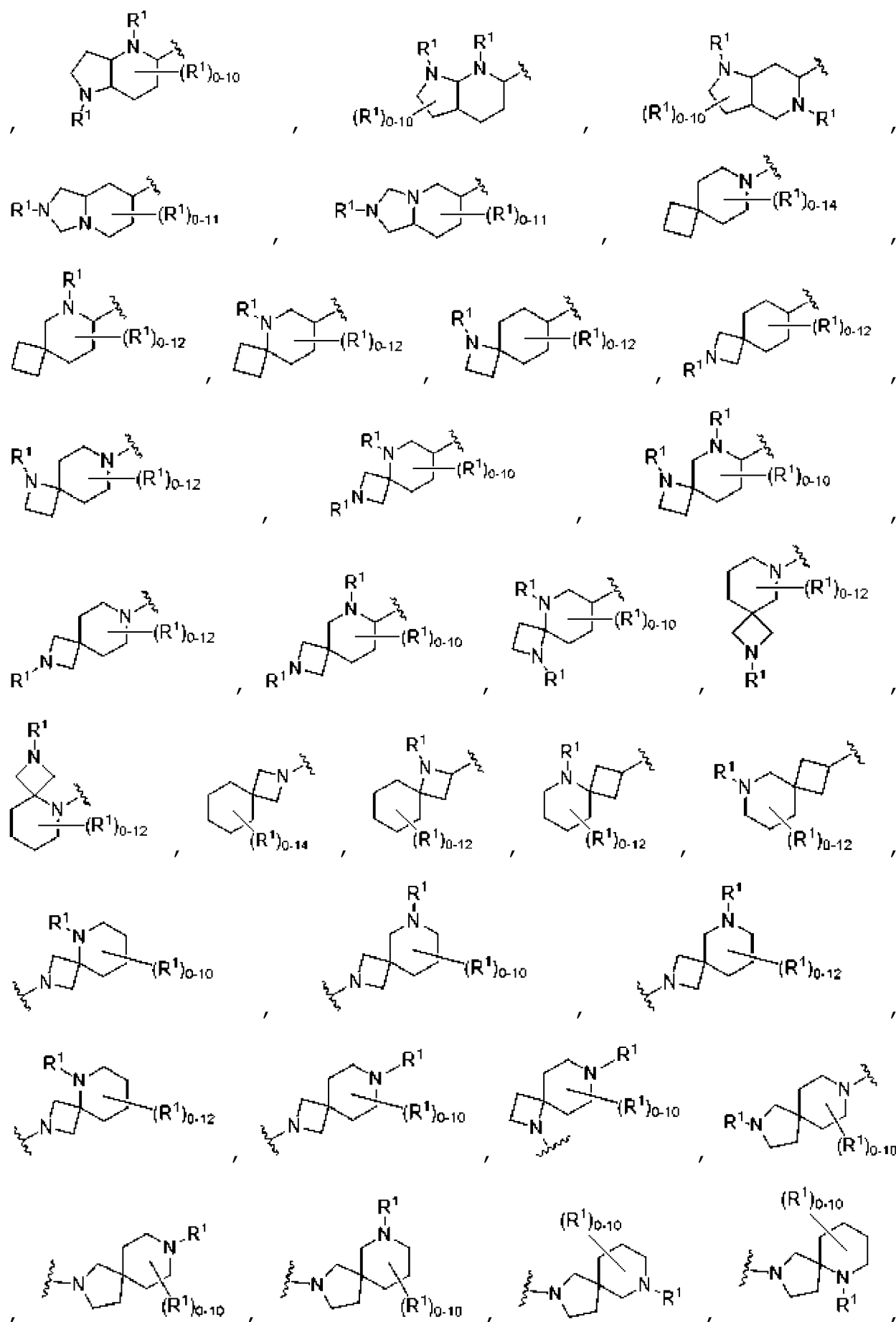
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий бициклический гетероарил (например, 9-членный азотсодержащий бициклический гетероарил), который необязательно замещен одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, 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 R^1 .

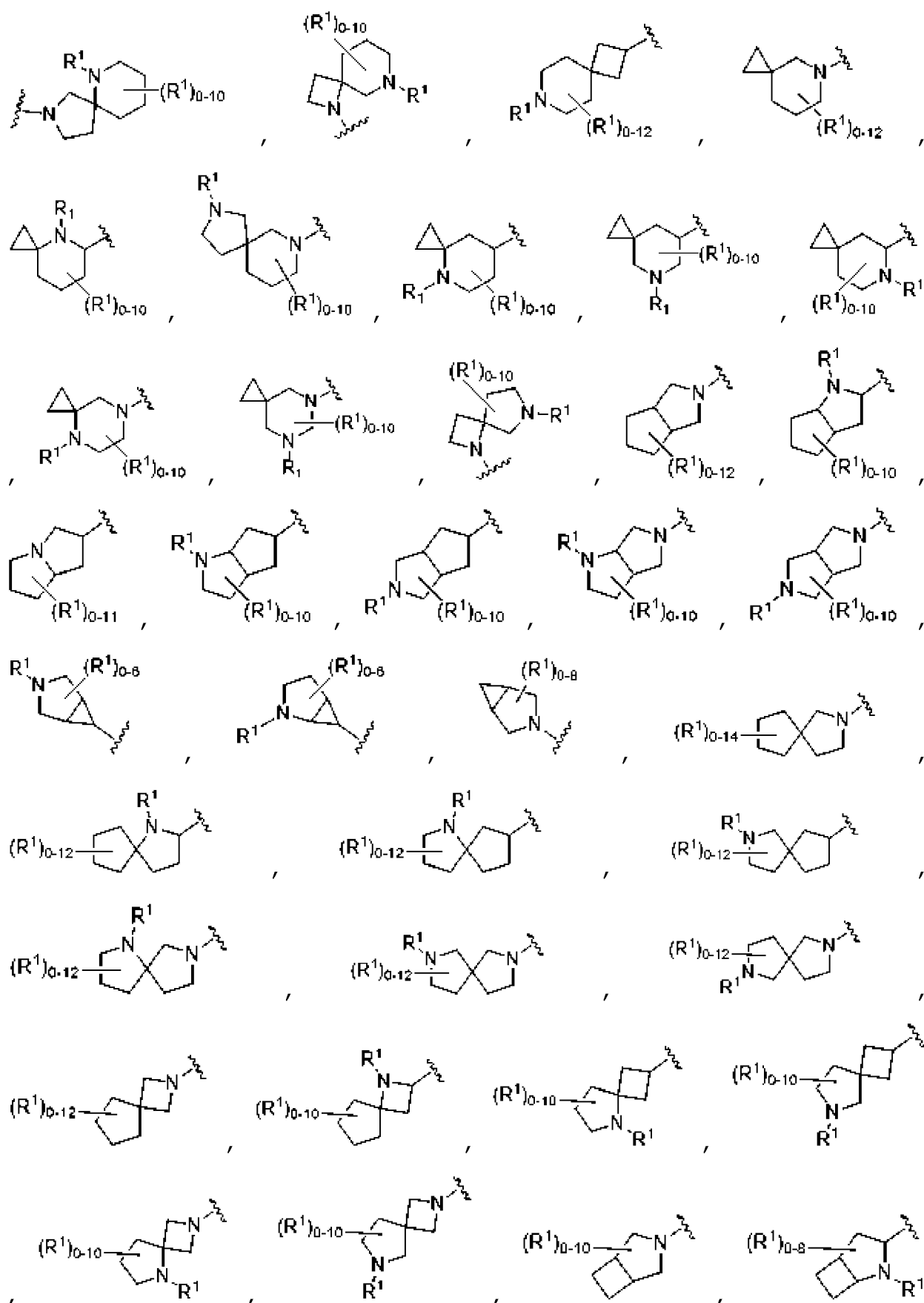
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

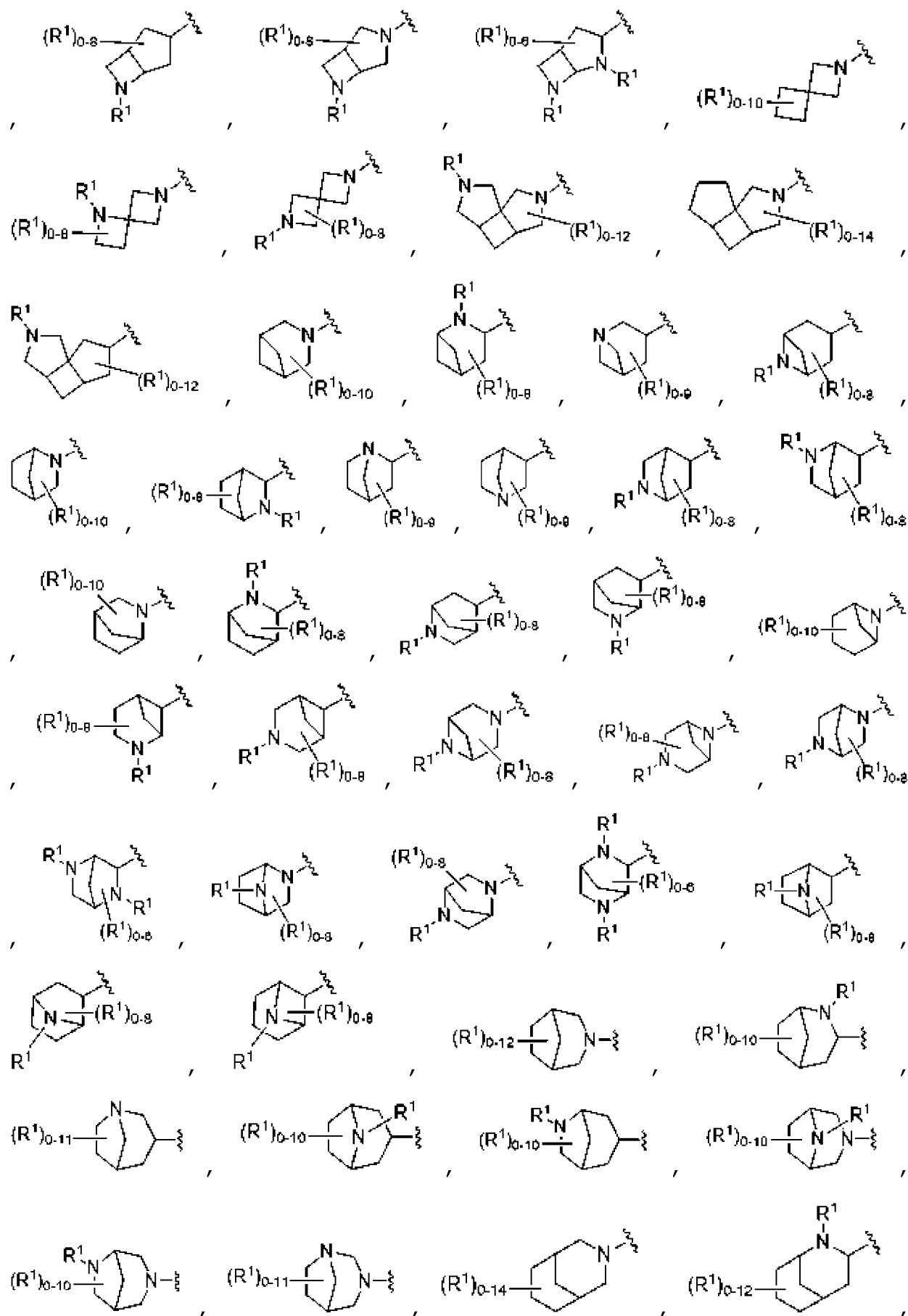


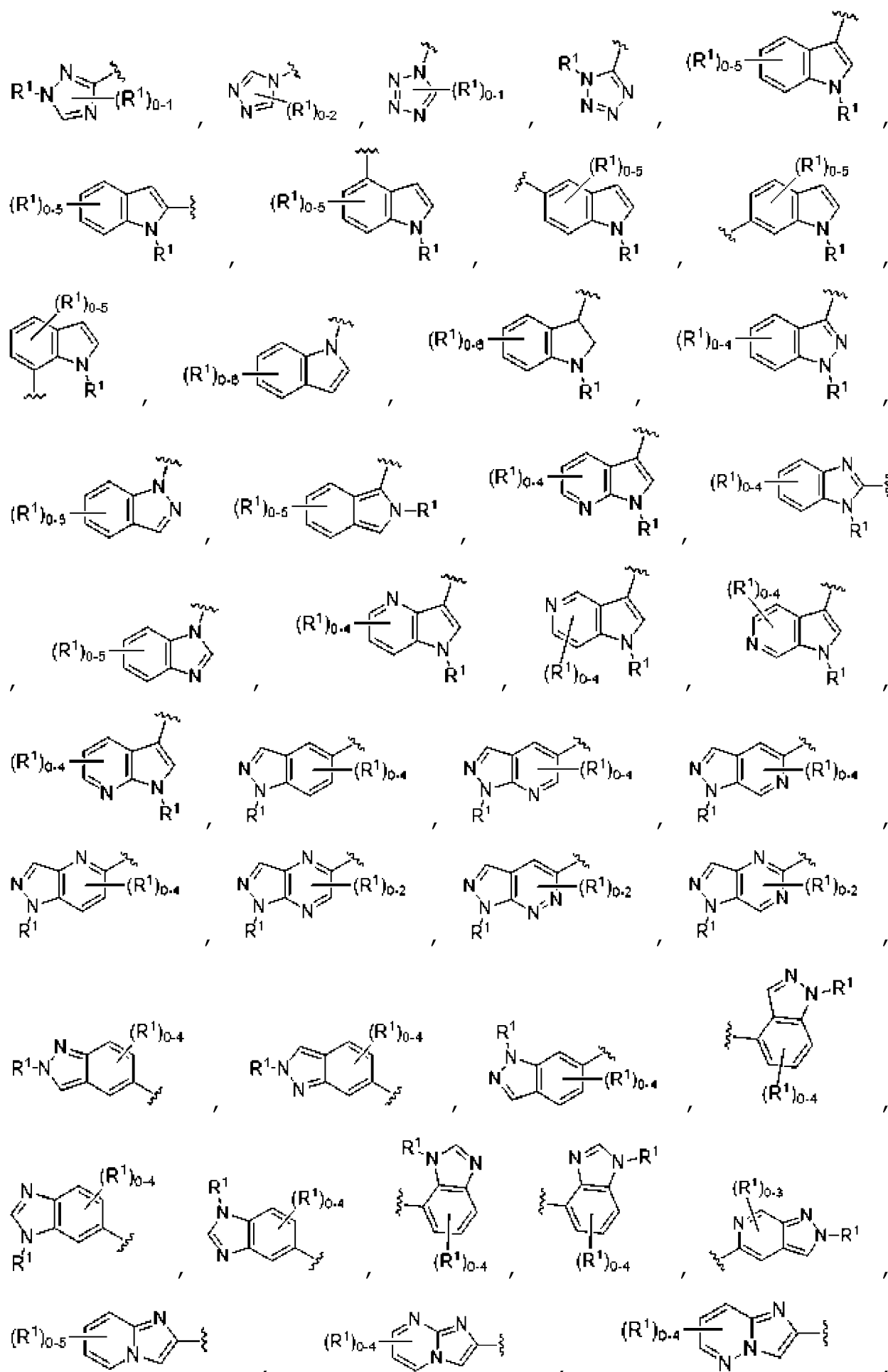


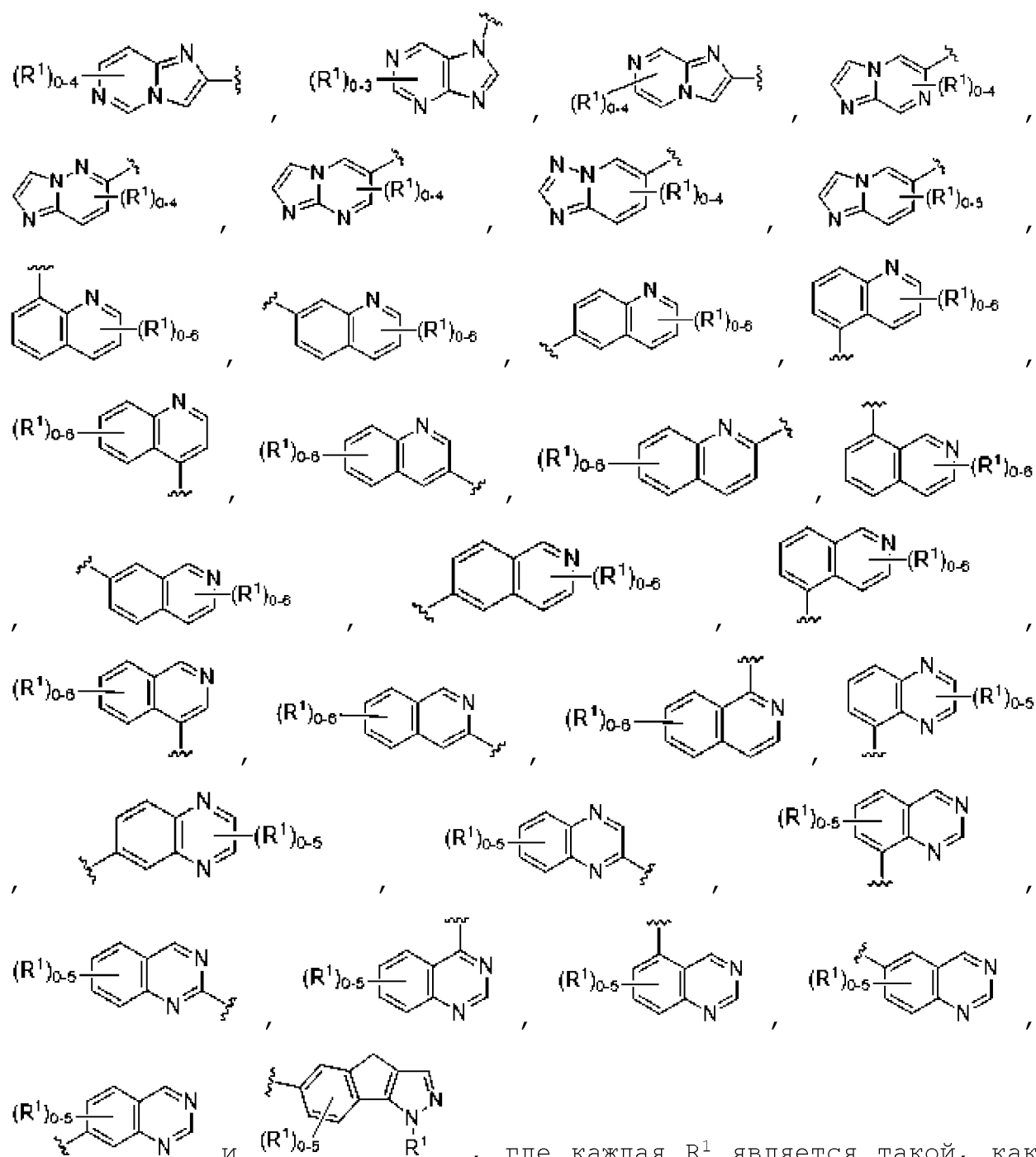




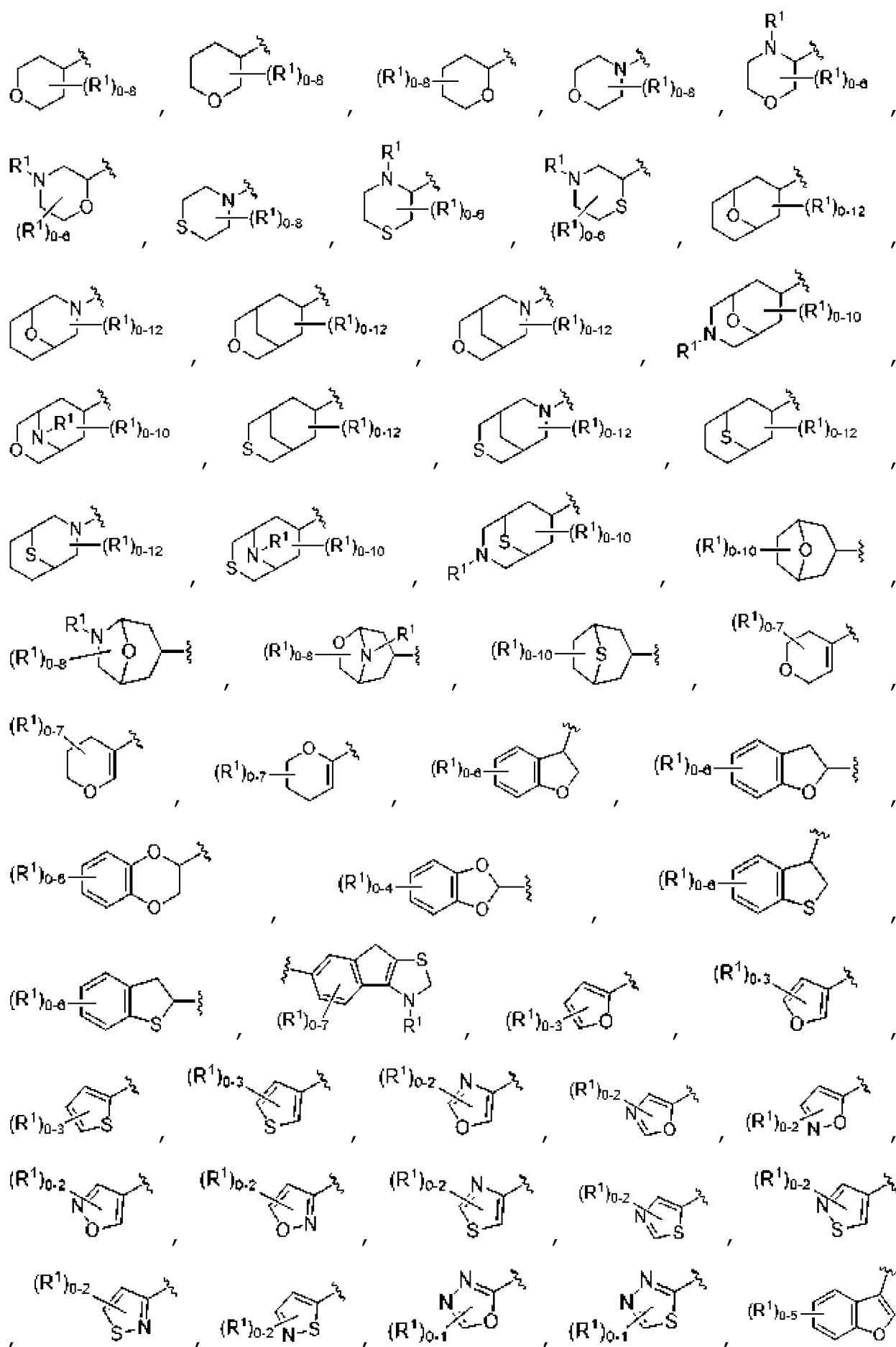


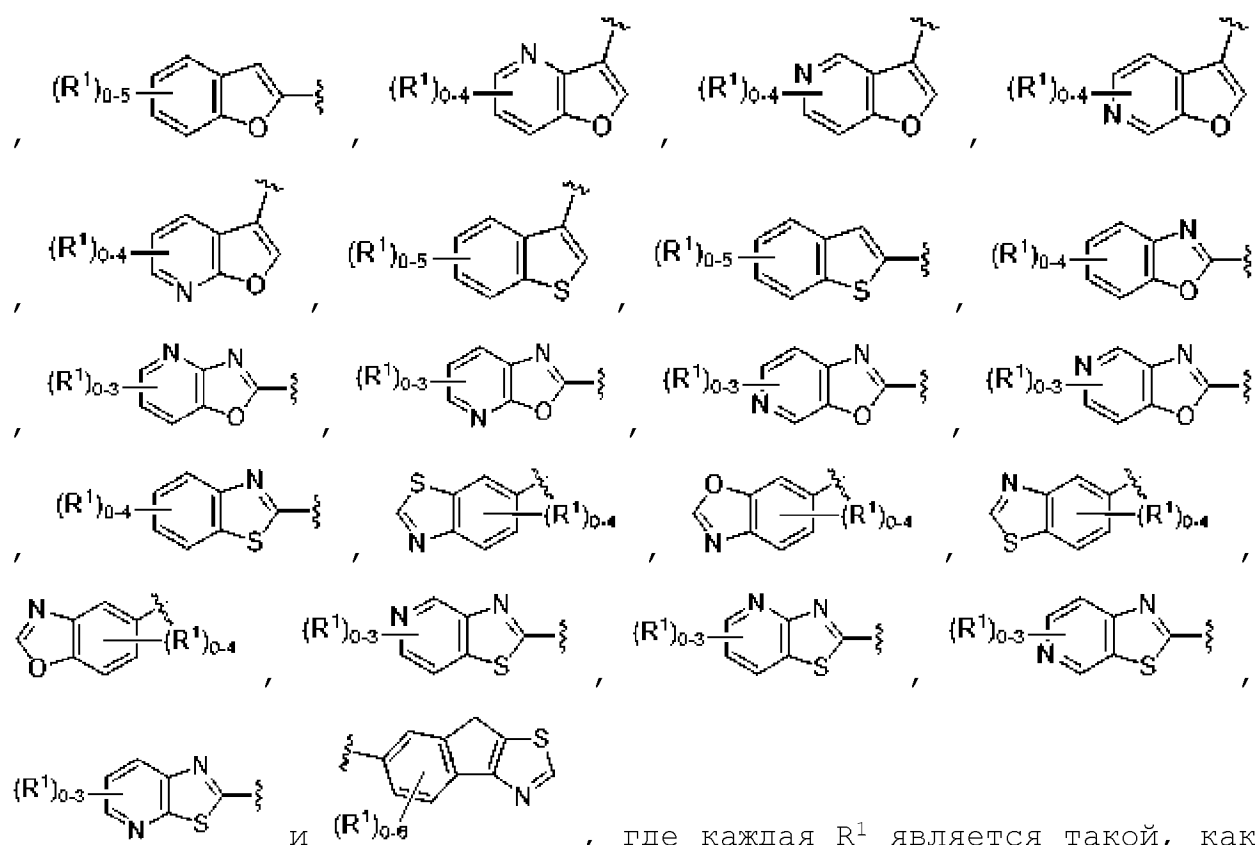




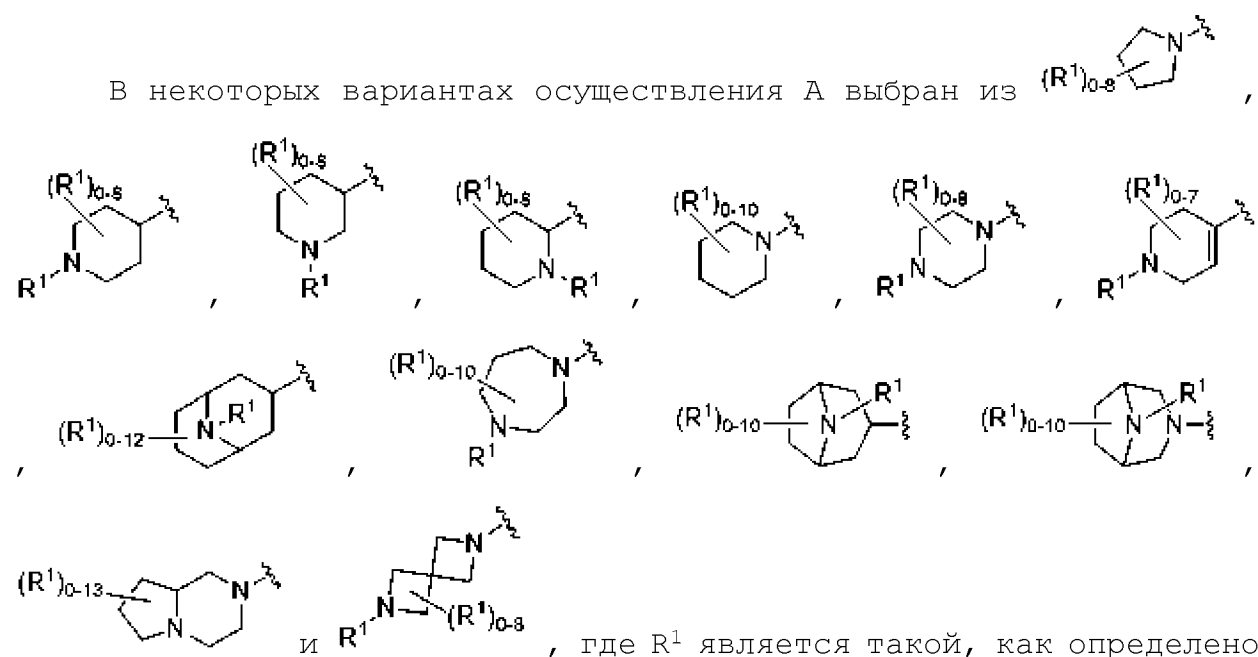


В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

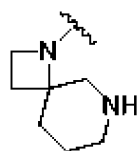




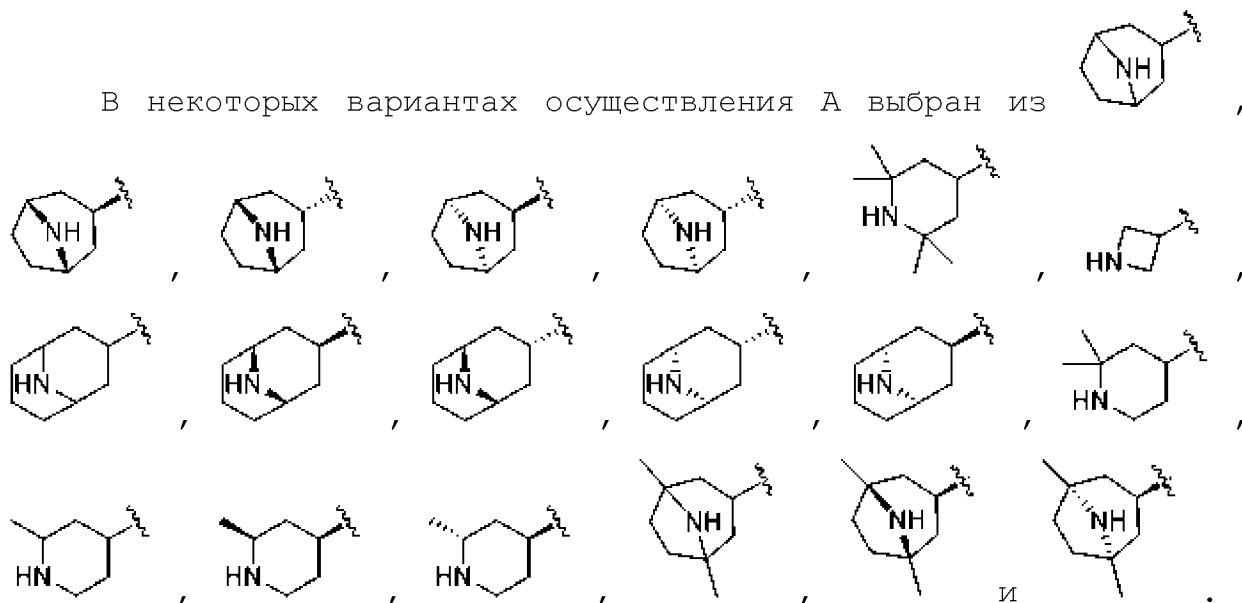
определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой стереоизомер одного из колец, описанных выше.



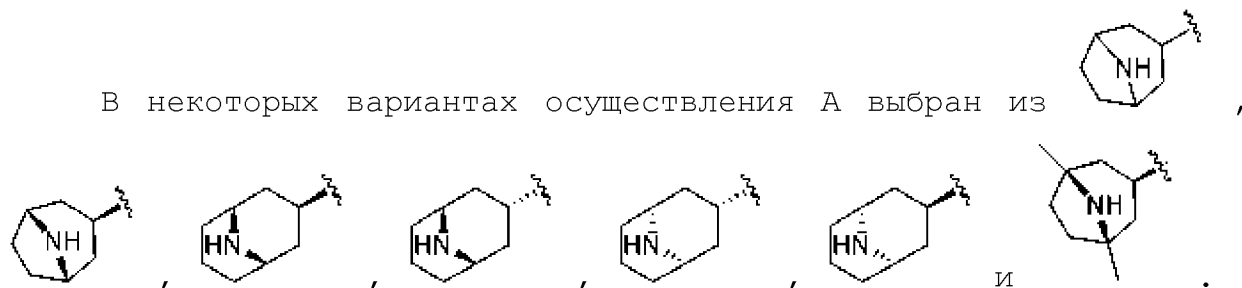
в данном документе.



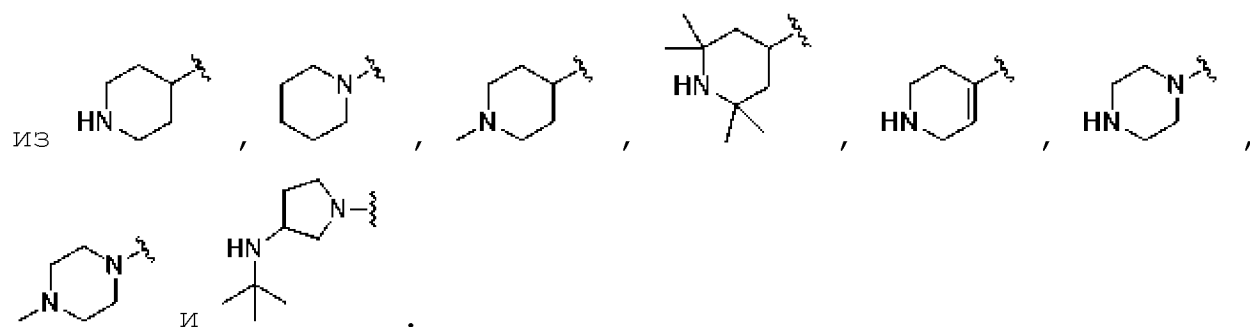
В некоторых вариантах осуществления А выбран из



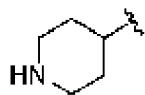
В некоторых вариантах осуществления А выбран из



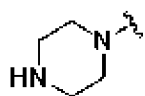
В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран



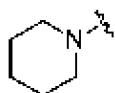
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



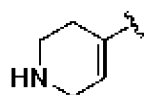
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



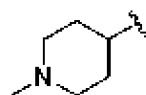
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



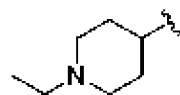
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



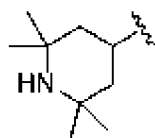
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



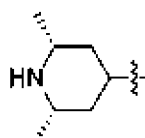
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления А представляет



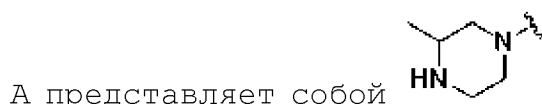
собой . В некоторых вариантах осуществления А



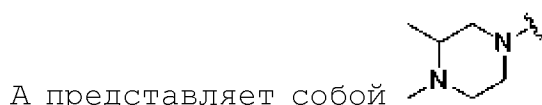
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



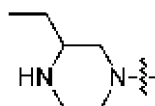
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



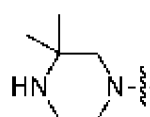
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



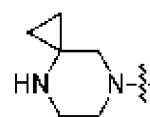
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



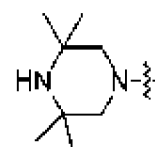
А представляет собой . В некоторых вариантах



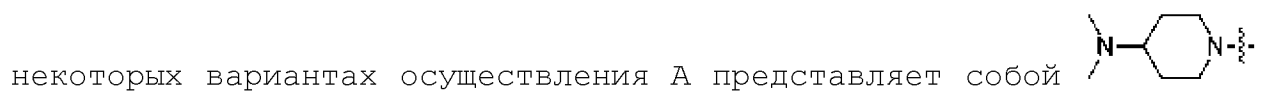
осуществления А представляет собой . В некоторых



вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

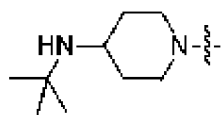


вариантах осуществления А представляет собой . В

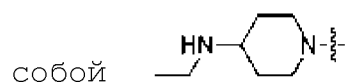


некоторых вариантах осуществления А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления А представляет



. В некоторых вариантах осуществления А



. В некоторых вариантах осуществления А



. В некоторых вариантах осуществления



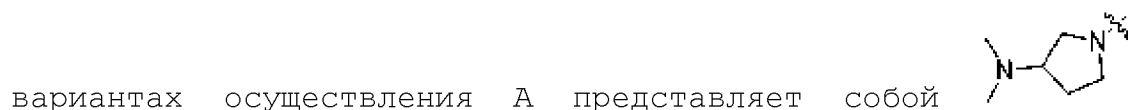
. В некоторых вариантах осуществления



. В некоторых вариантах



. В некоторых



. В



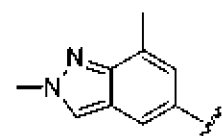
. В



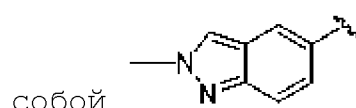
.



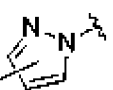
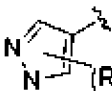
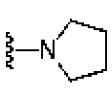
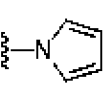
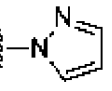
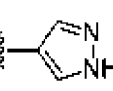
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

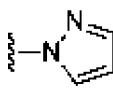
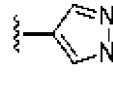
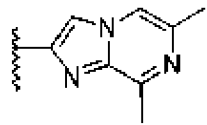
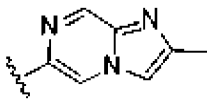
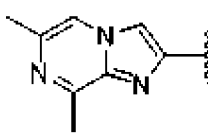
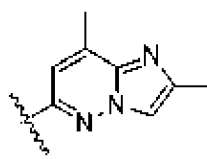
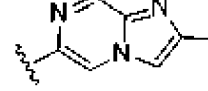
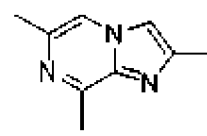
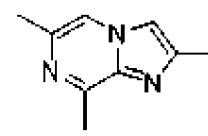
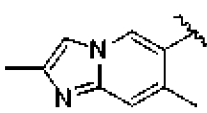
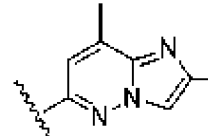
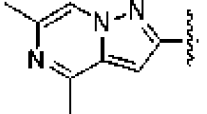
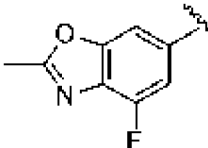
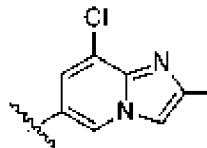
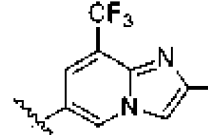
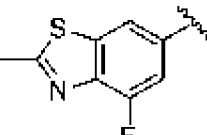
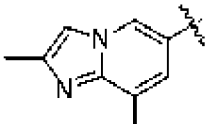
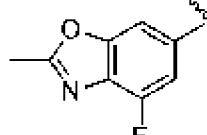
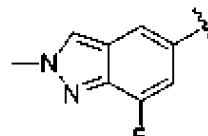
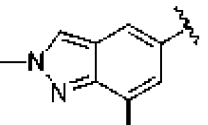
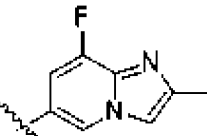


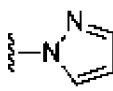
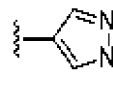
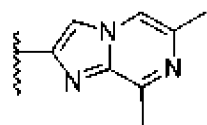
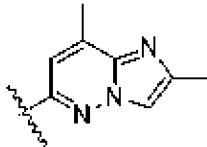
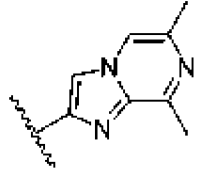
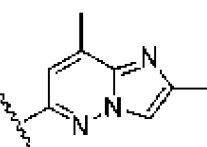
. В некоторых вариантах осуществления А представляет

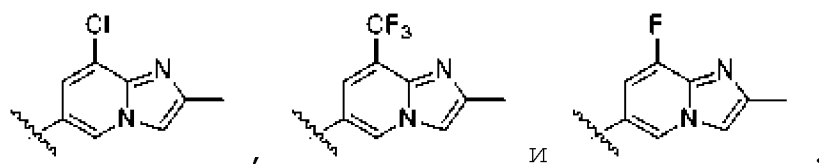


.

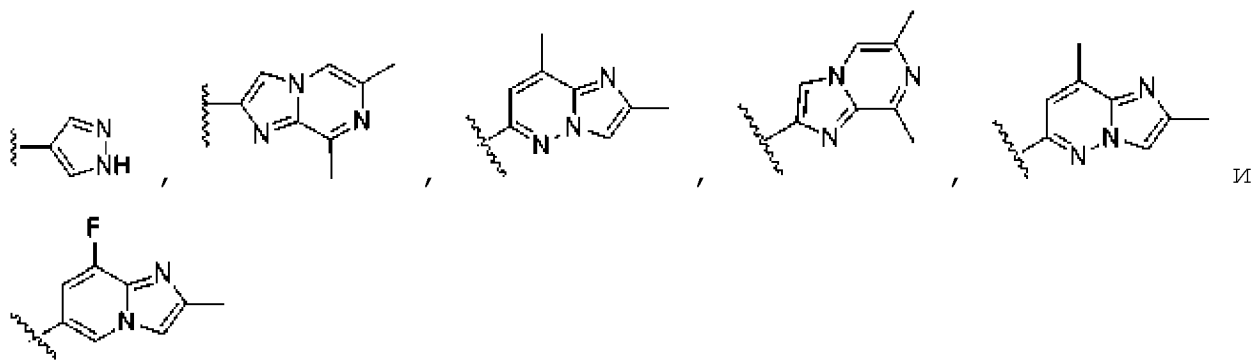
В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0-3}$ , $(R^1)_{0-4}$ , $(R^1)_{0-3}$  и R^1 , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран из , ,  и .

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

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

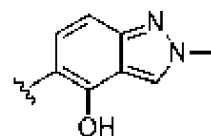
собой . В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

В представляет собой . В некоторых вариантах

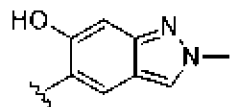
осуществления В представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой . В

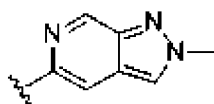


некоторых вариантах осуществления В представляет собой

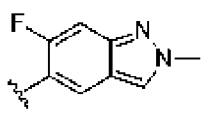
. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой



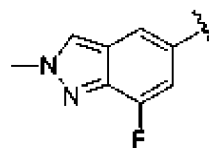
. В некоторых вариантах осуществления В представляет



собой . В некоторых вариантах осуществления В

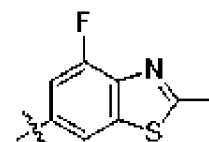
представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



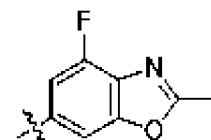
. В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой

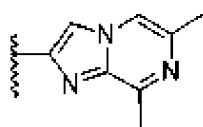


. В

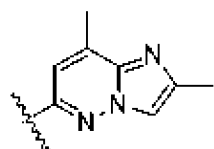
некоторых вариантах осуществления В представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

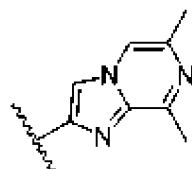


. В некоторых вариантах осуществления В представляет



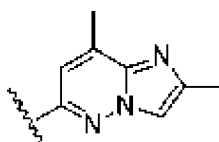
собой . В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой



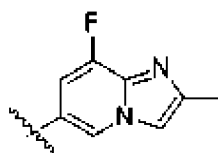
. В некоторых вариантах осуществления

В представляет собой

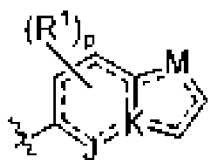


. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



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



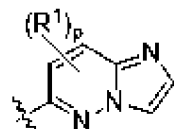
(А) или



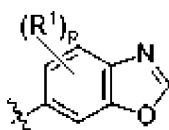
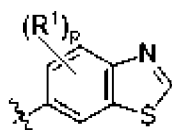
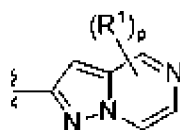
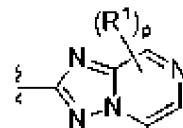
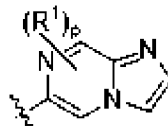
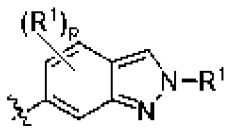
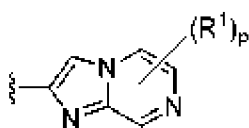
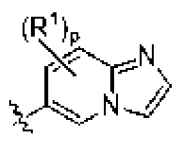
(В),

где каждый из J, K и M выбран из N и C(R'); R¹ является такой, как определено выше; R' представляет собой водород, галоген (например, фтор) или C₁-C₆алкил (например, метил); и p 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 p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 2. В некоторых вариантах осуществления p равняется 3. В некоторых вариантах осуществления p равняется 4.



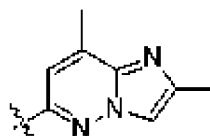
В некоторых вариантах осуществления В выбран из



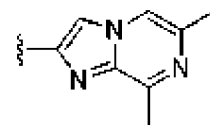
и

. В некоторых вариантах

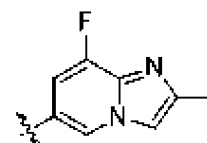
осуществления В представляет собой



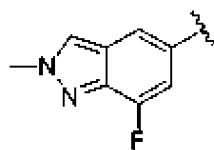
вариантах осуществления В представляет собой



некоторых вариантах осуществления В представляет собой

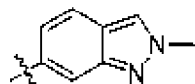


. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

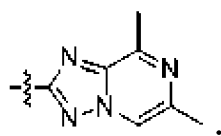


. В некоторых вариантах осуществления В представляет

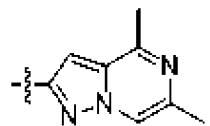
собой



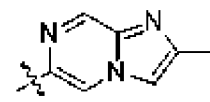
представляет собой



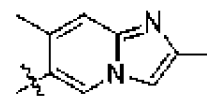
осуществления В представляет собой



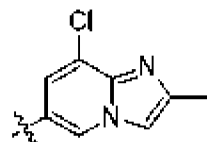
вариантах осуществления В представляет собой



некоторых вариантах осуществления В представляет собой

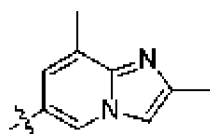


. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

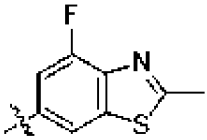


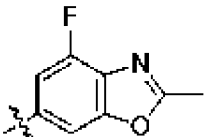
. В некоторых вариантах осуществления В представляет

собой



. В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой .

Как в общем описано в данном документе, L^2 может отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 -алкиленовой, C_1 - C_6 -гетероалкиленовой, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$ группе, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 .

В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 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^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 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^2 представляет собой C_1 -алкилен, замещенный одним R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$ (или метилен). В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)-$ (или карбонил).

Как в общем описано в данном документе, L^2 может отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 -алкиленовой, C_1 - C_6 -гетероалкиленовой, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$ группе, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5 .

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 $-C(O)N(H)-$.

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 $-NH-$.

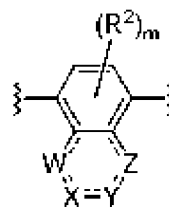
Как в общем описано в данном документе, каждый из W , X , Y и Z независимо относится к $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N , или $N(R^{3c})$, или O . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из W , X , Y и Z представляет собой либо N , либо $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления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

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH) или $C(R^{3a})(R^{3b})$ (например, CH_2). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), два из X , Y и Z представляют собой N , и другой из X , Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), один из X , Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), 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 каждый из W и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), и каждый из Y и Z независимо представляет собой N .

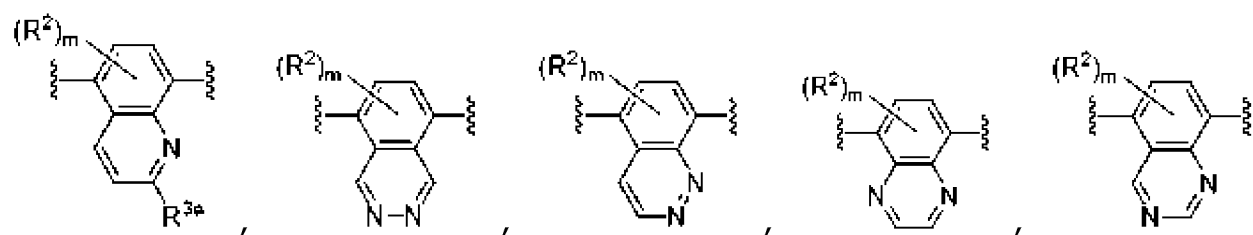
В некоторых вариантах осуществления каждый из X , Y и Z независимо представляет собой N или $C(R^{3a})$, где по меньшей мере один из X , Y и Z представляет собой N , и связи в кольце, содержащем X , Y и Z , могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность.

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 O , и u равняется 0 . В некоторых вариантах осуществления X 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

выбран из



и . В некоторых вариантах осуществления выбран

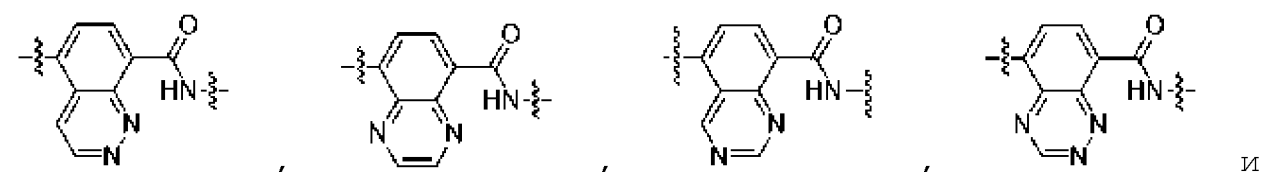
из и . В некоторых вариантах осуществления

представляет собой . В некоторых вариантах

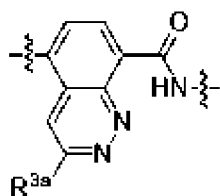
осуществления представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления представляет собой .

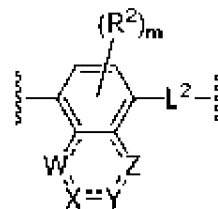
В некоторых вариантах осуществления выбран из



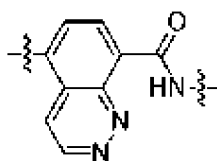
и



В некоторых вариантах осуществления



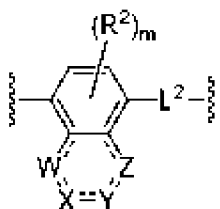
представляет



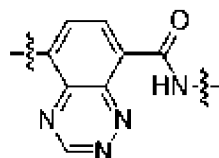
собой

.

В некоторых вариантах осуществления



представляет собой



.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления 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 вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_2 - C_6 алкенил, незамещенный C_2 - C_6 алкинил, незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил или незамещенный C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах 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 R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 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 R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклоалкил (например, 3-7-членный циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, 3-7-членный гетероциклил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_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 арил, 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 R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 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 R^6 . В некоторых вариантах осуществления R^1 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 R^6 .

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

представляет собой нитро ($-\text{NO}_2$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой оксо.

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

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

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} , R^{3b} или оба из них независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, $-\text{OR}^A$, $-\text{NR}^B\text{R}^C$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$. 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 $-\text{OR}^A$ (например, $-\text{OH}$). В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой $-\text{OR}^A$ (например, $-\text{OH}$). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-\text{NR}^B\text{R}^C$. 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 водород. 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 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 $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-NR^BR^C$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$.

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 -алкенил. 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 -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -алкил, незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, 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

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероциклил. 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 циано. 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 $-NR^B C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)NR^B R^C$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)R^D$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)OR^D$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-SR^E$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-S(O)_x R^D$.

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 галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-OR^A$.

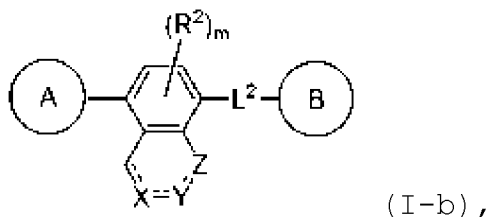
В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой 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 $-S(O)_xR^D$.

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 гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^7 .

В некоторых вариантах осуществления R^D , R^E или оба из них независимо представляют 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 (например,

у равняется 1.

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(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или

-C(O)N(R^4)-, 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 -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, -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, 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, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ 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

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое 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, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил или C_1 - C_6 -алкиленгетероарил;

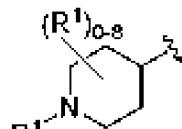
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

m равняется 0, 1 или 2; и

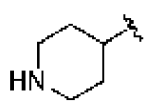
x равняется 0, 1 или 2.

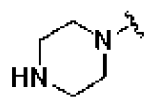
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А

представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В некоторых вариантах

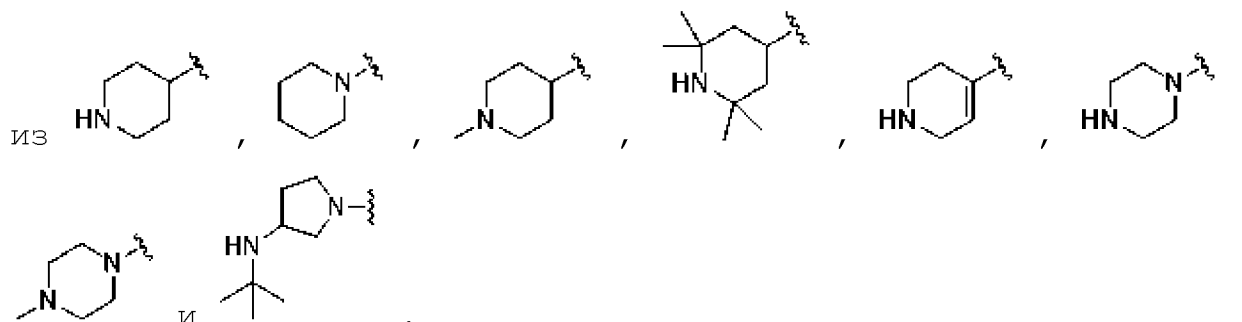


осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой .

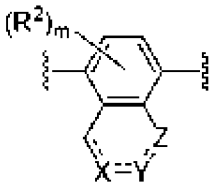
В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран

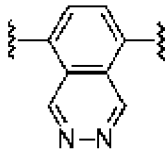
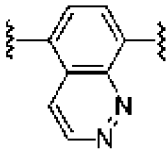


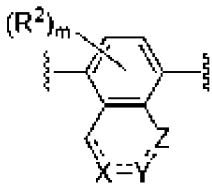
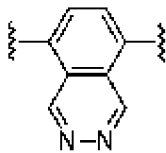
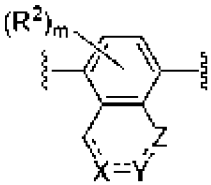
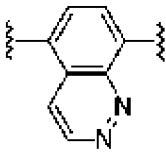
В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)-$. В некоторых вариантах осуществления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

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

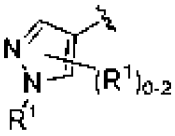
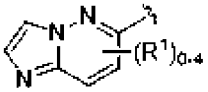
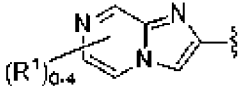
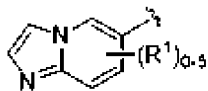
(например, CH).

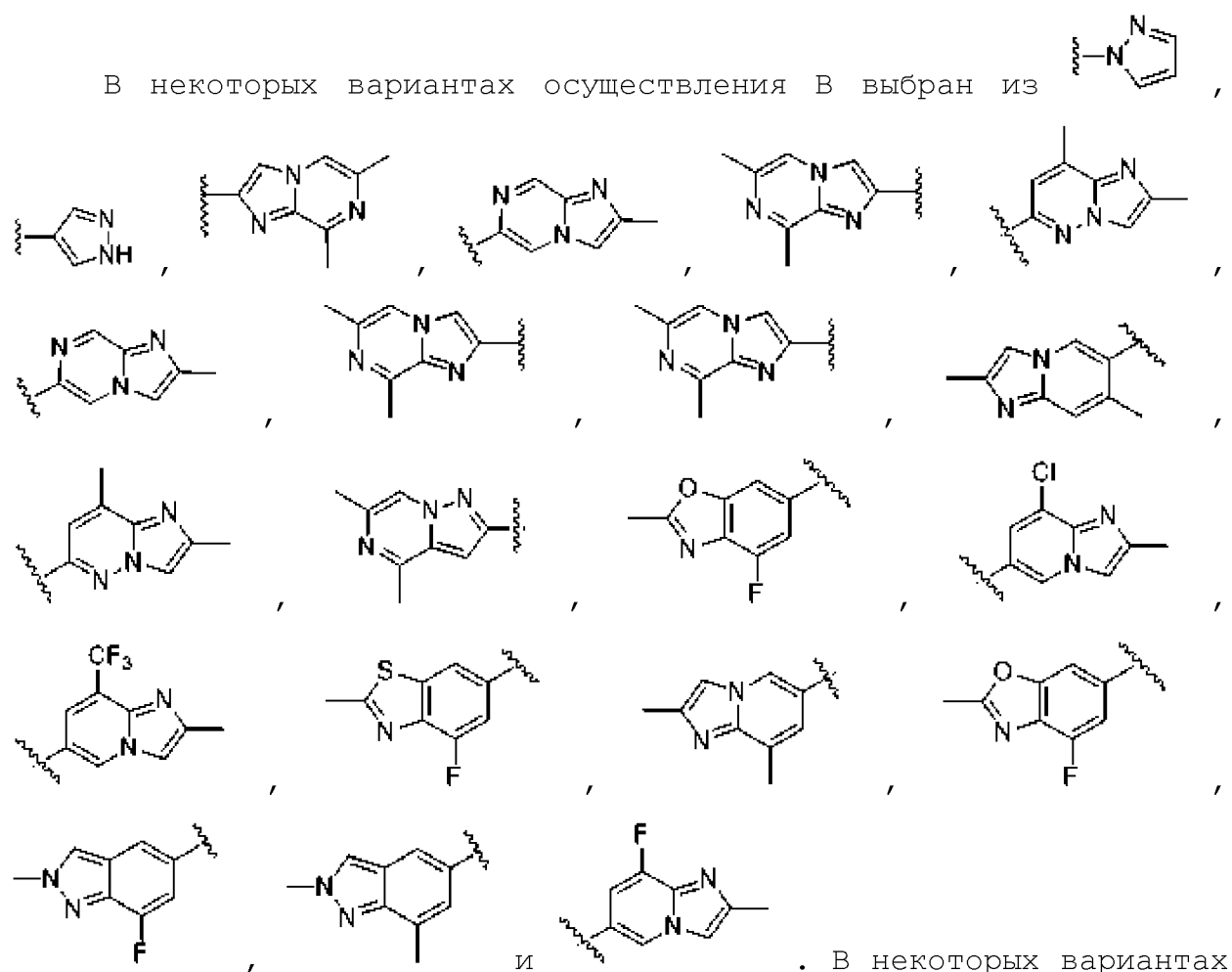
В некоторых вариантах осуществления  выбран из

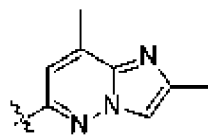
 и .

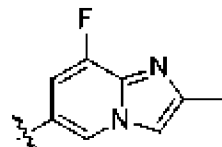
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой .

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 , , ,  и .

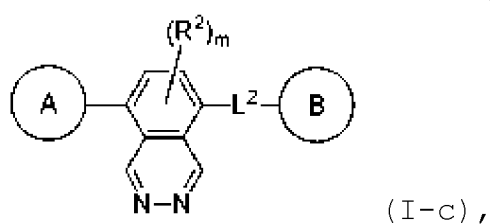


осуществления В представляет собой . В некоторых

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 m равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c):



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

каждый из А и В 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, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$, 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 -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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, 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 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ;

каждый R^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 гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^7 ;

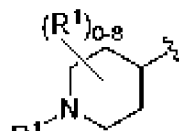
каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

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

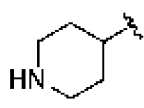
m равняется 0, 1 или 2; и

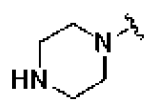
x равняется 0, 1 или 2.

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

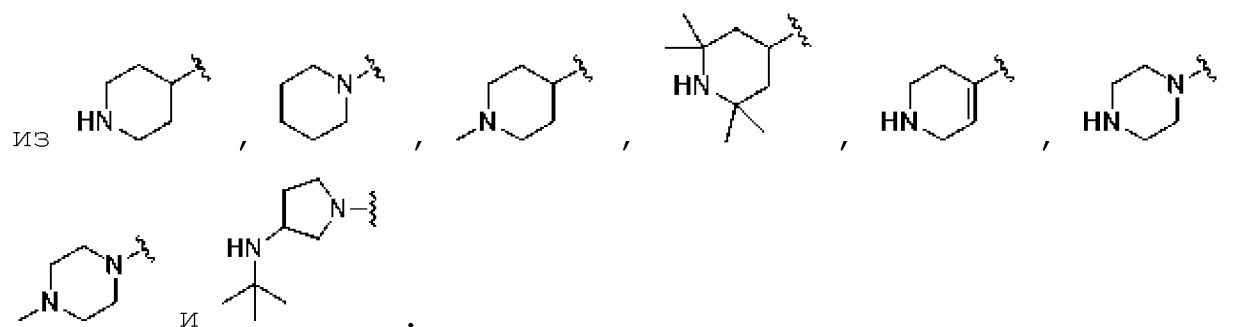


осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

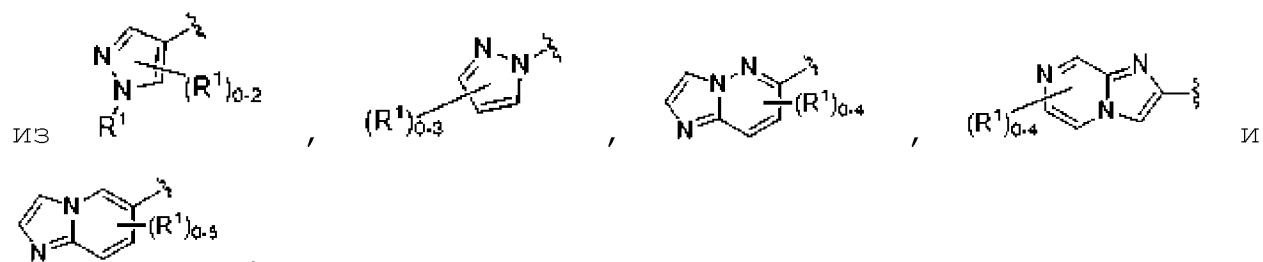
вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран

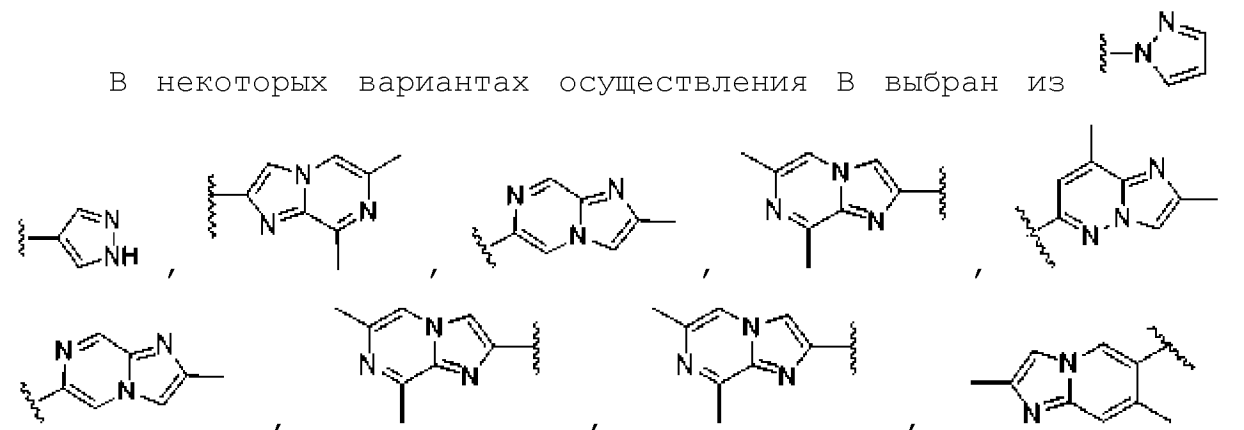


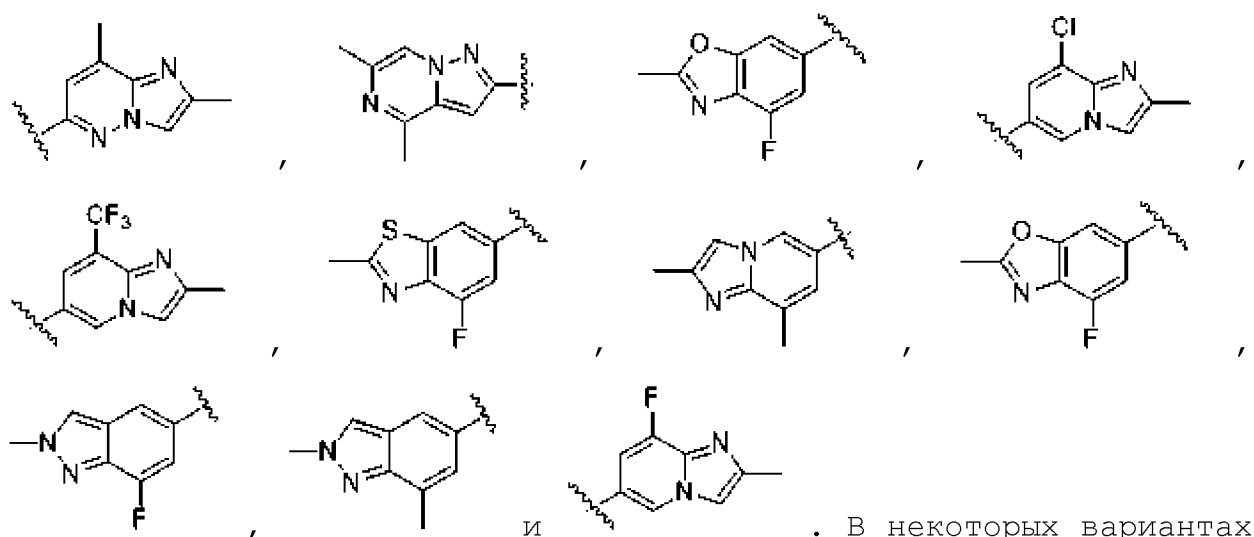
В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)-$. В некоторых вариантах осуществления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

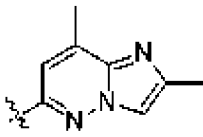
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых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

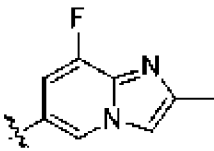


В некоторых вариантах осуществления В выбран из



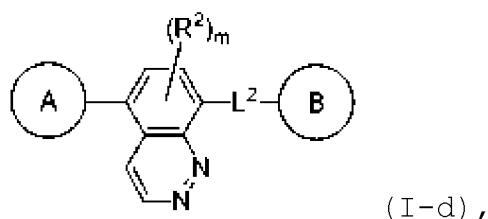


. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления 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 m равняется 0.

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 А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, 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, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$, 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 -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 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или $-OR^A$;

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, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ 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

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 ;

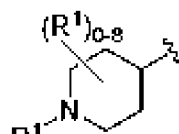
каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

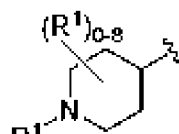
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

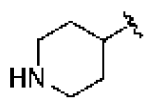
m равняется 0, 1 или 2; и

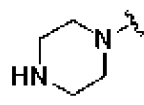
x равняется 0, 1 или 2.

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

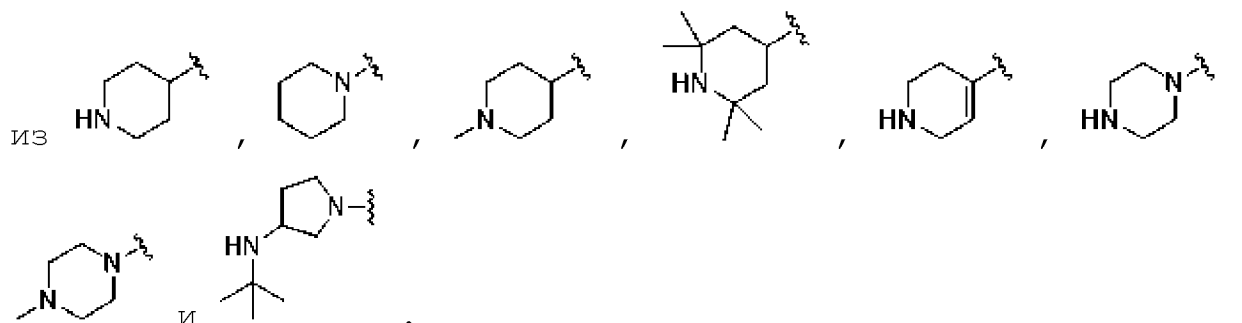


осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой .

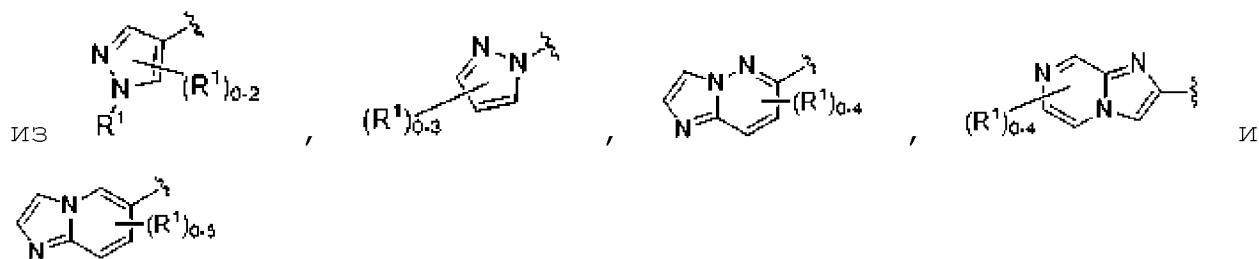
В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран



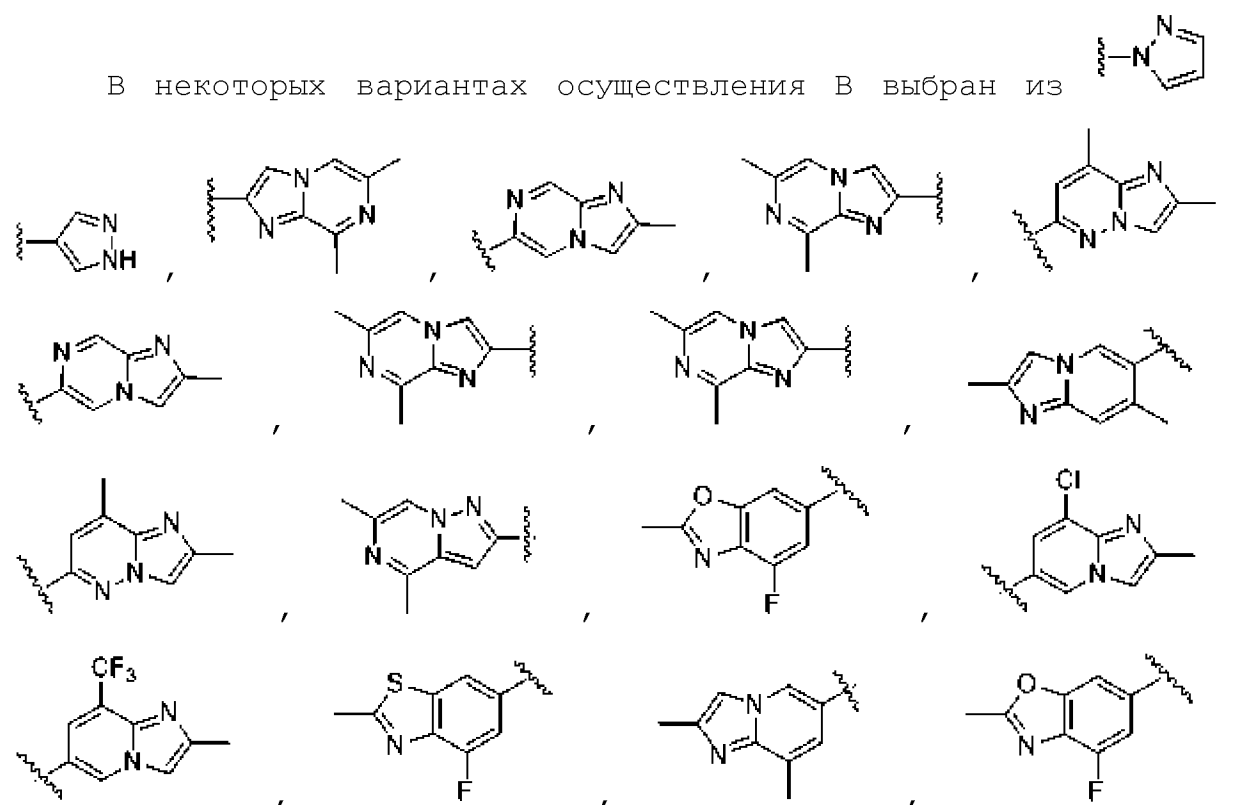
В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 -

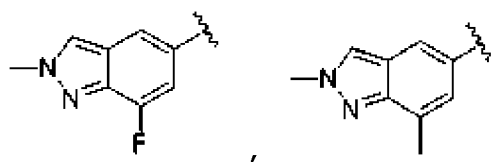
C_6 гетероалкилен, который необязательно замещен одним или несколькими R^5 . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)N(H)-$.

В некоторых вариантах осуществления 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

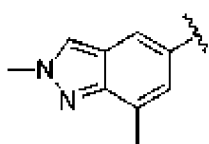


В некоторых вариантах осуществления В выбран из

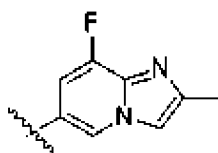




,

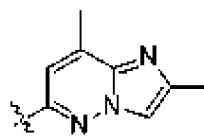


и



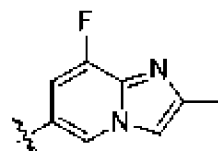
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



. В некоторых

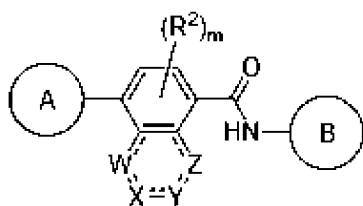
вариантах осуществления В представляет собой



.

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 m равняется 0.

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



(I-e),

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

каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ;

каждый из W, 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 W, 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 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ 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^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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ;

каждый R^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 $-S(O)_x R^D$;

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 -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;

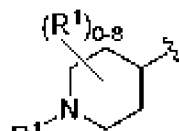
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

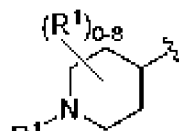
m равняется 0, 1 или 2;

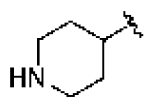
х равняется 0, 1 или 2; и

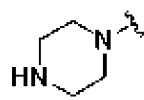
у равняется 1.

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

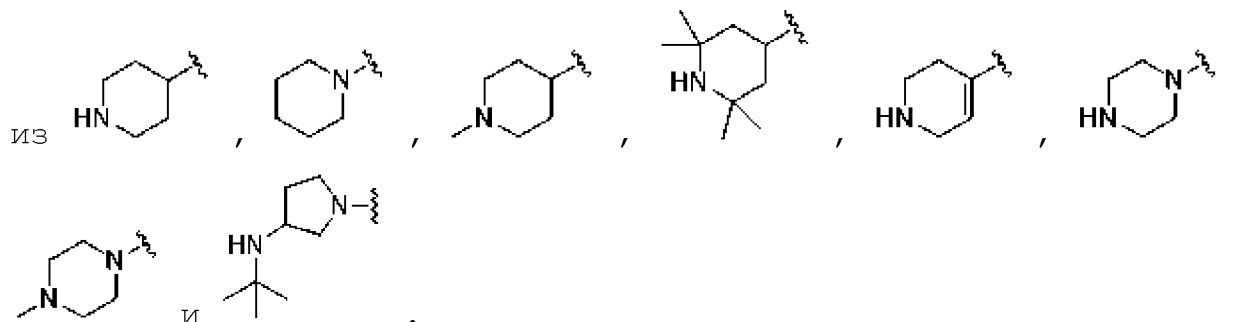


осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой либо N, либо $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из W, X, Y и Z представляют собой N или $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N или $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из Y и Z представляет собой N или $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах

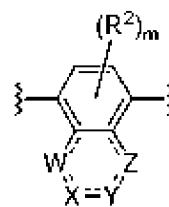
осуществления X представляет собой $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из W , X , Y и Z представляет собой O . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{3a})C(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $N(R^{3c})$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})C(R^{3b})$. В 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, CH). В некоторых вариантах осуществления один из X , Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), 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 X представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), и каждый из Y и Z независимо представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH) или $C(R^{3a})(R^{3b})$ (например, CH_2). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})(R^{3b})$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), два из X , Y и Z представляют собой N , и другой из X , Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), один из X , Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), 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 каждый из W и Z независимо представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), 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

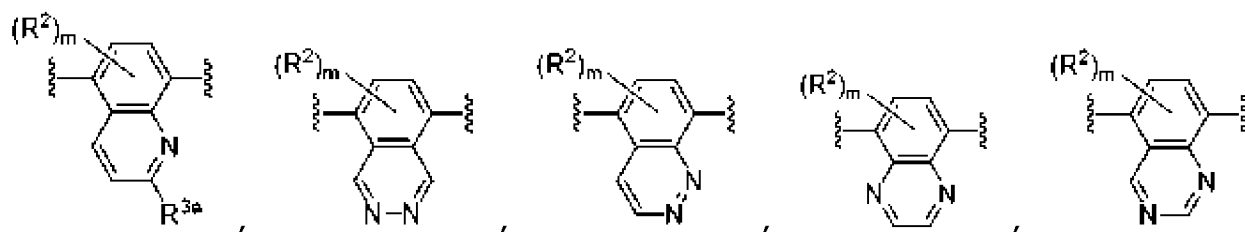
один из X , Y и Z представляет собой N , и связи в кольце, содержащем X , Y и Z , могут быть одинарными или двойными связями, если позволяет валентность.

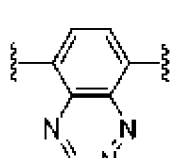
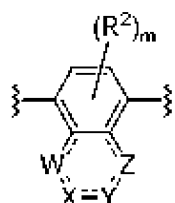
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, и Z представляет собой O . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^{3a})$, Y представляет собой $C(R^{3a})$, Z представляет собой O , и u равняется 0 . В некоторых вариантах осуществления X 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.

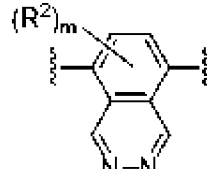
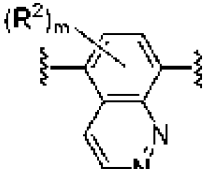


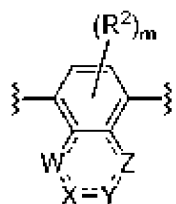
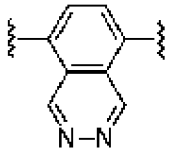
В некоторых вариантах осуществления

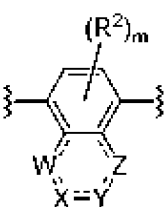
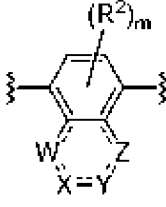
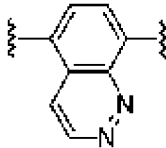
выбран из

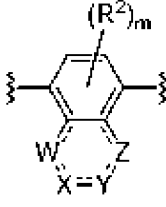
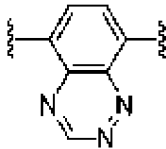


и  . В некоторых вариантах осуществления  выбран

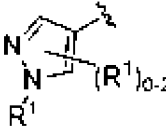
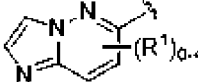
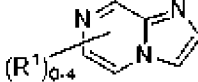
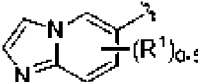
из  и  . В некоторых вариантах осуществления

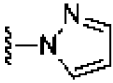
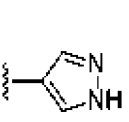
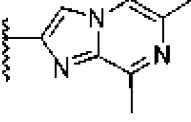
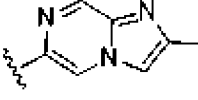
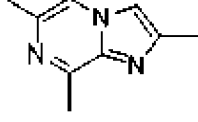
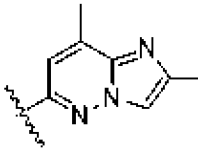
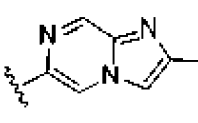
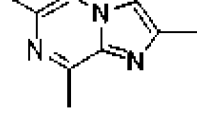
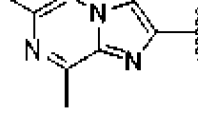
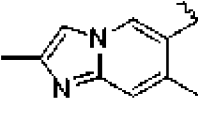
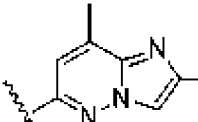
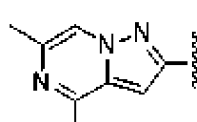
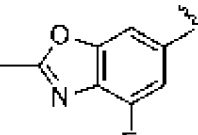
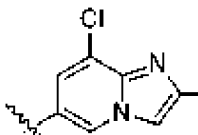
 представляет собой  . В некоторых вариантах

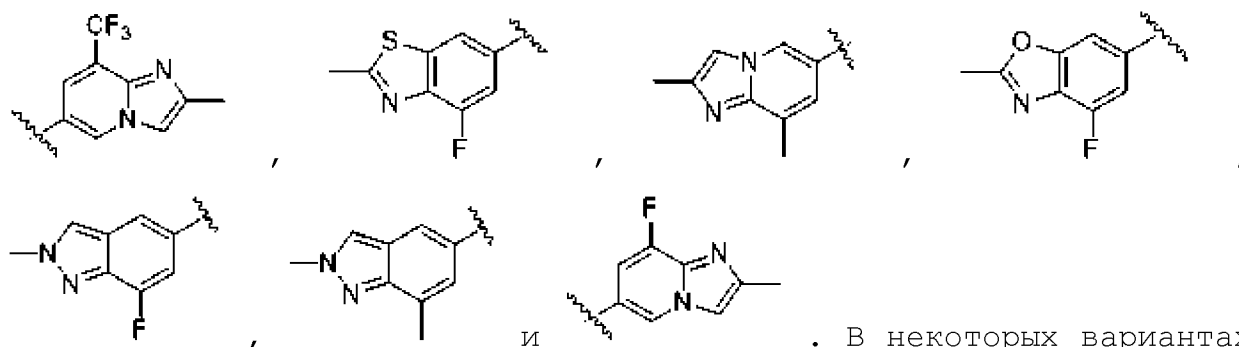

 осуществления  представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления  представляет собой  .

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  ,  ,  ,  и  .

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

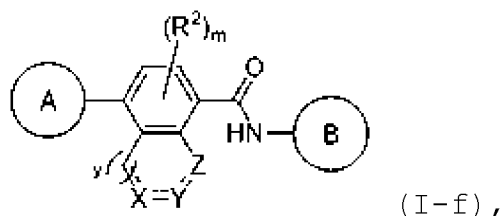


осуществления В представляет собой . В некоторых

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 m равняется 0.

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



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

каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, 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 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, 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 -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^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 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 гетероциклическое 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, циклоалкил, гетероцикллил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

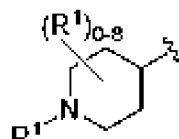
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

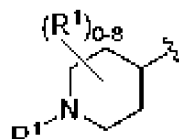
m равняется 0, 1 или 2;

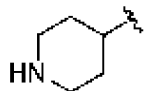
x равняется 0, 1 или 2; и

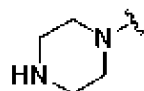
y равняется 1.

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

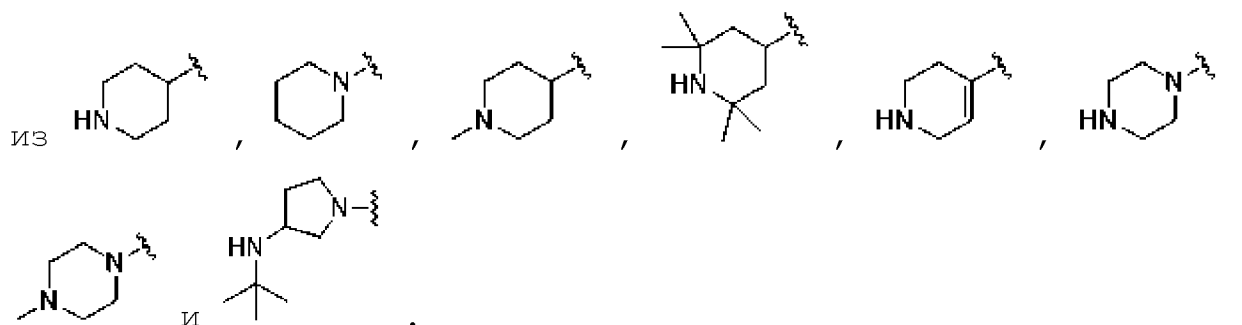


осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

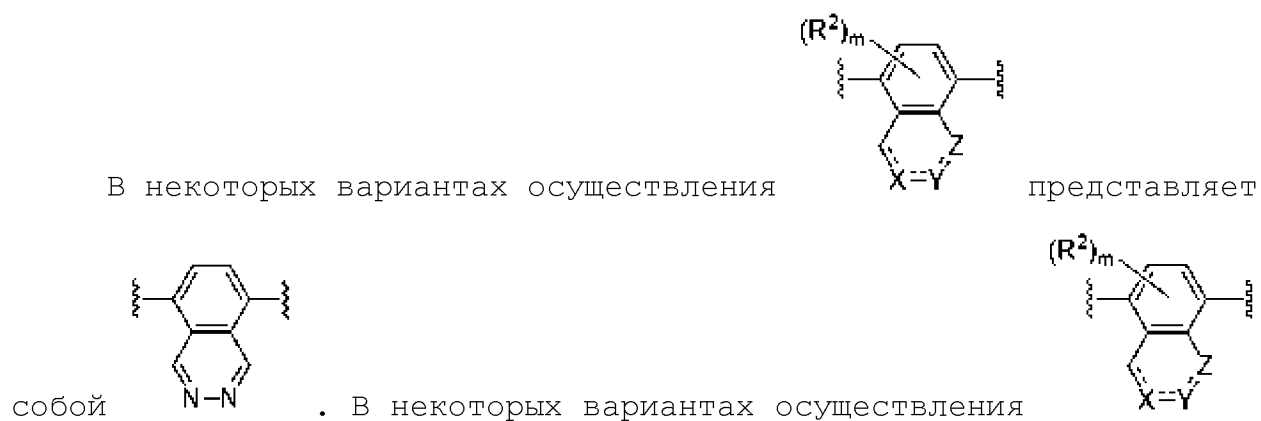
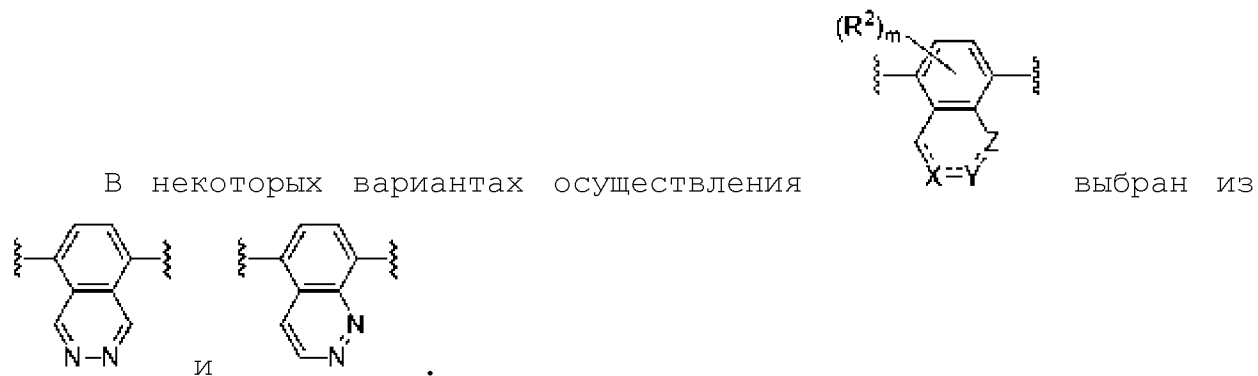
вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А выбран из, где А выбран

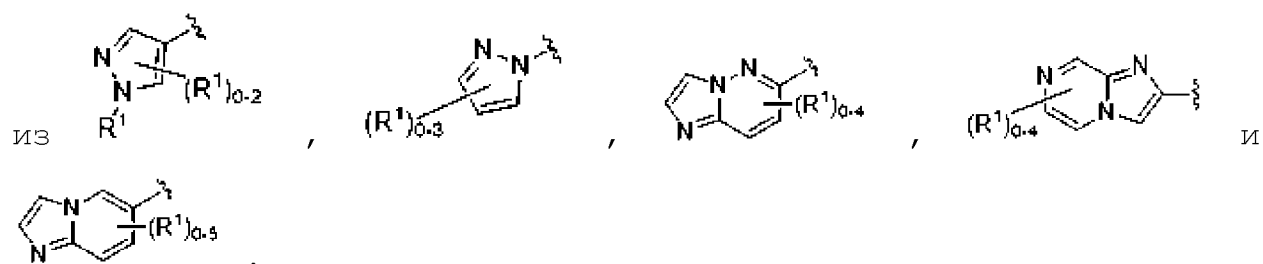


В некоторых вариантах осуществления Х представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Х представляет собой $C(R^{3a})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В

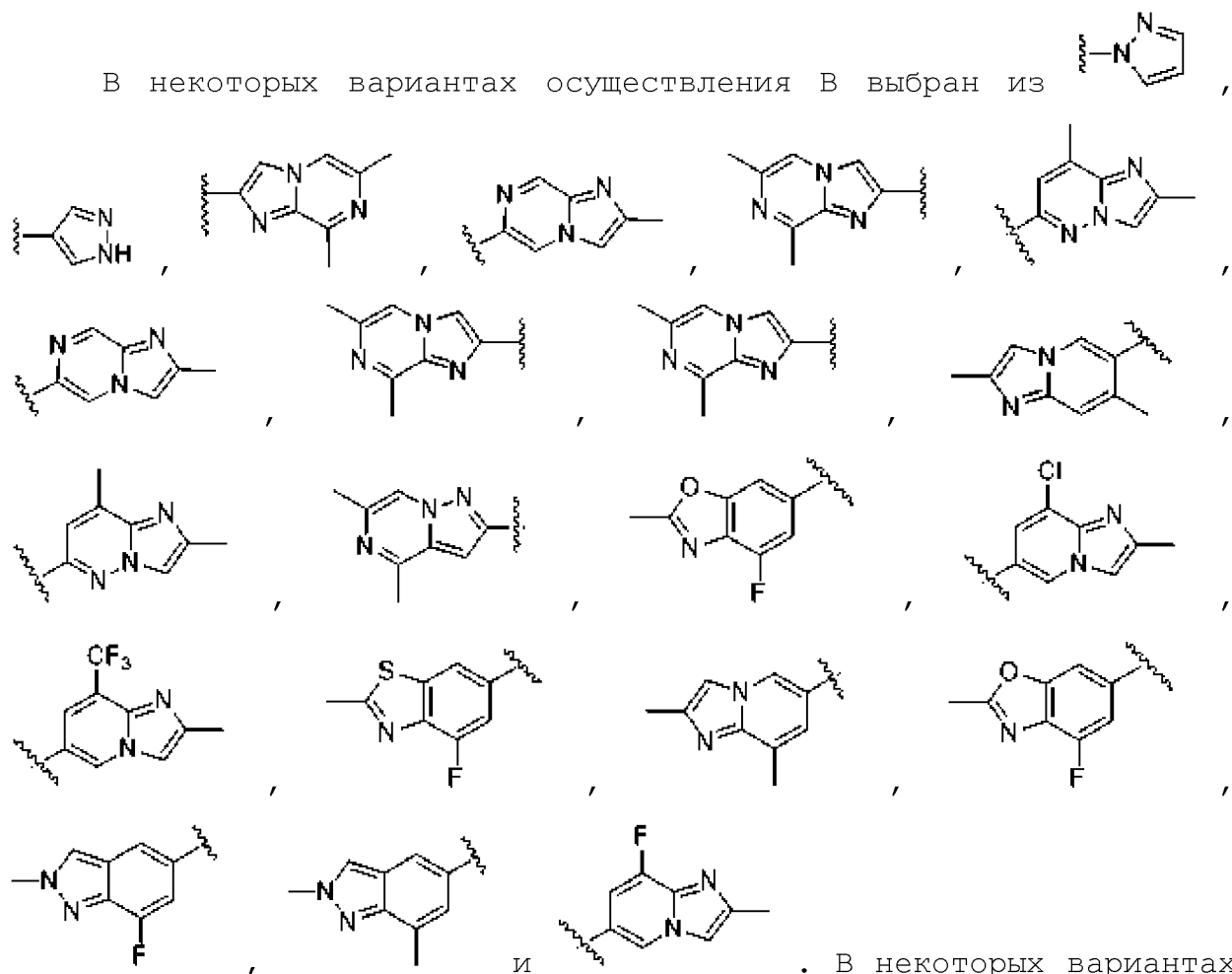
некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой N, и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH). В некоторых вариантах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

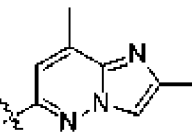


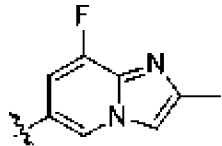
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых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



В некоторых вариантах осуществления В выбран из



осуществления В представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой  .

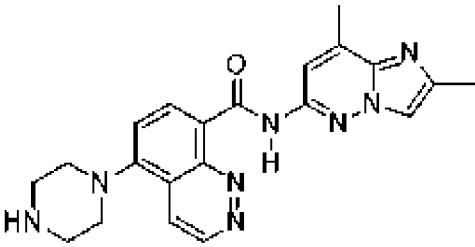
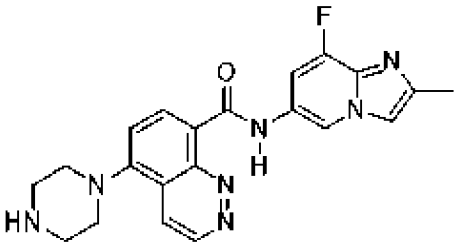
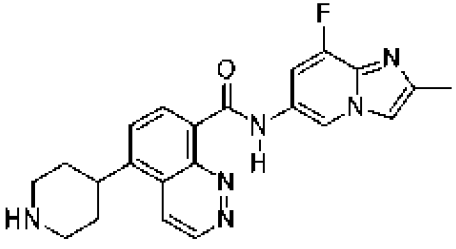
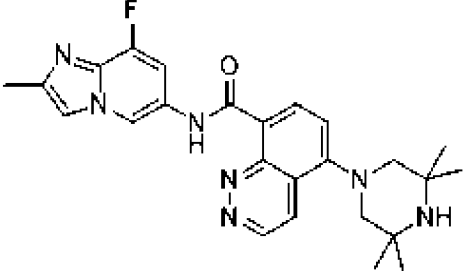
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OR^A$ (например, $-OH$). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет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

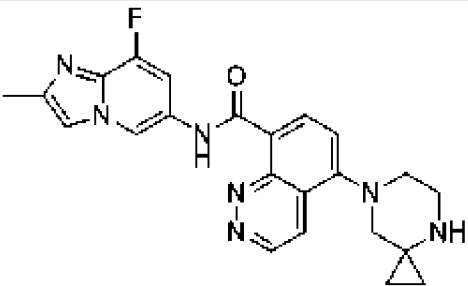
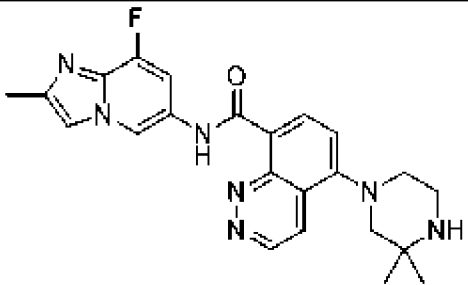
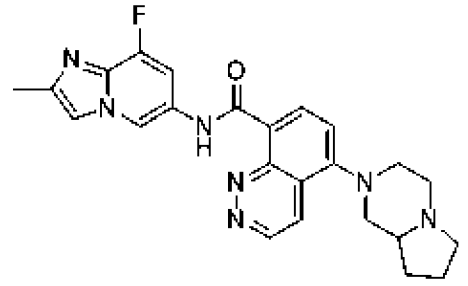
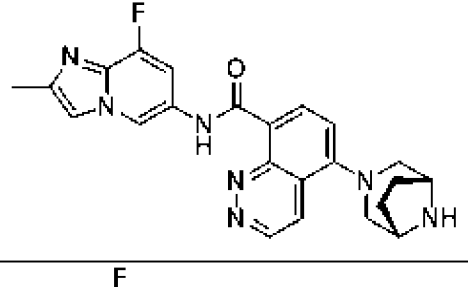
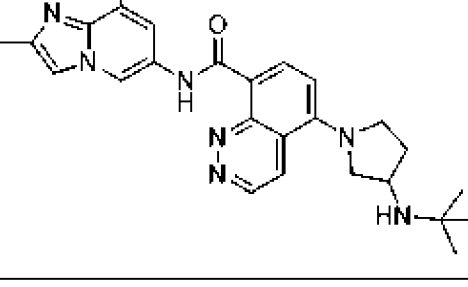
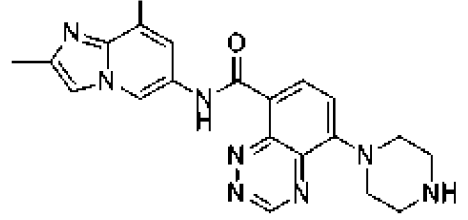
осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления y равняется 0. В некоторых вариантах осуществления u равняется 1.

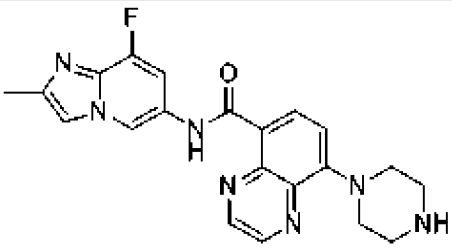
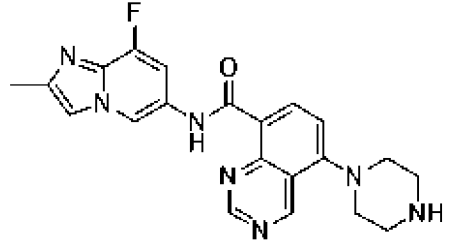
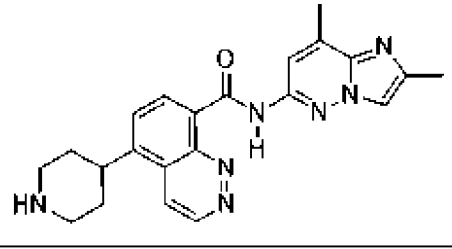
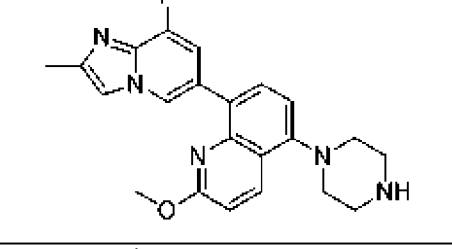
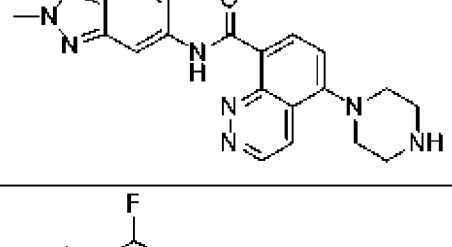
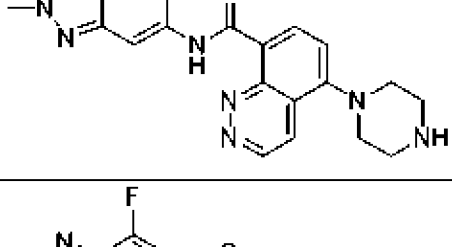
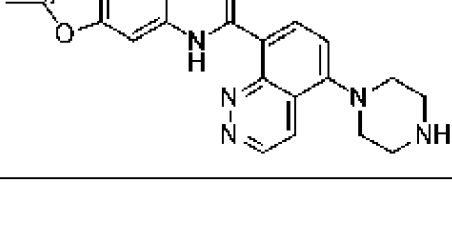
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OR^A$ (например, $-OH$). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0.

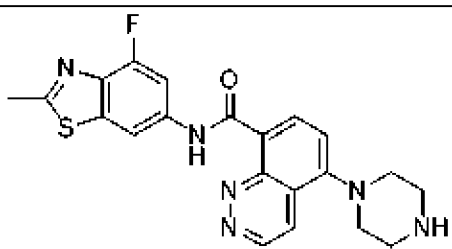
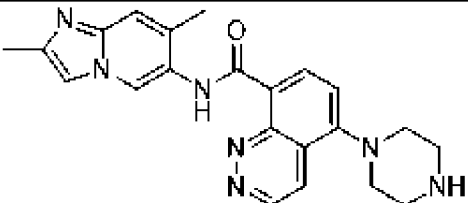
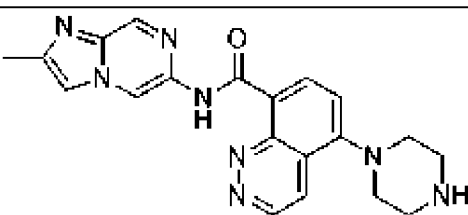
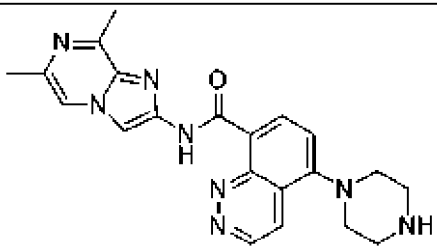
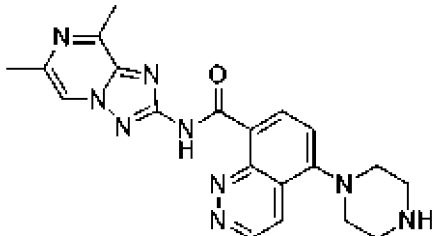
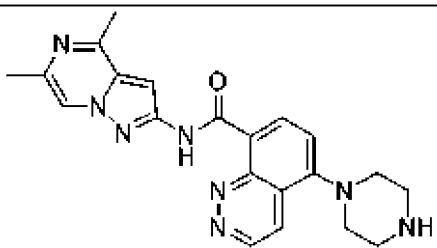
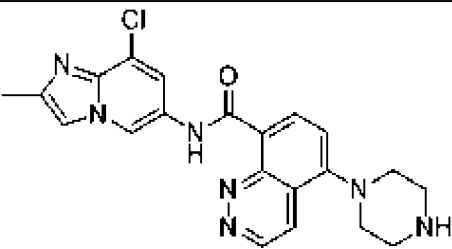
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

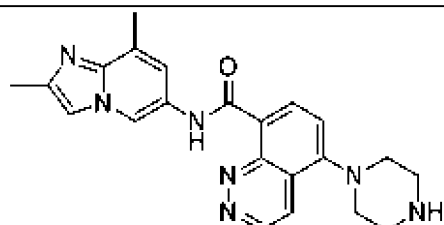
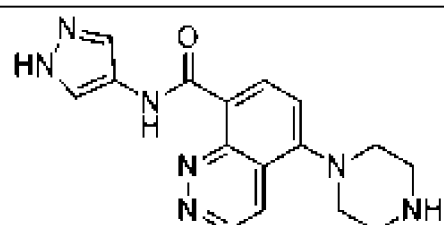
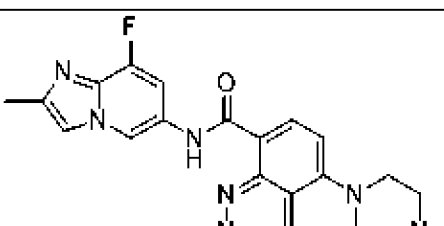
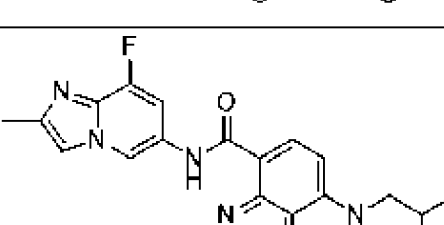
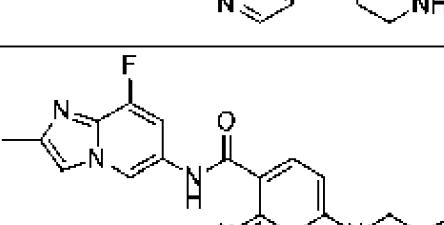
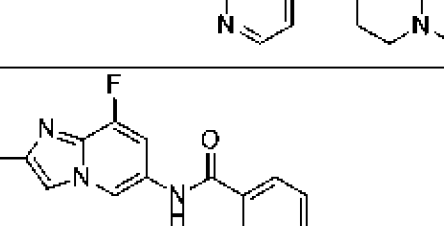
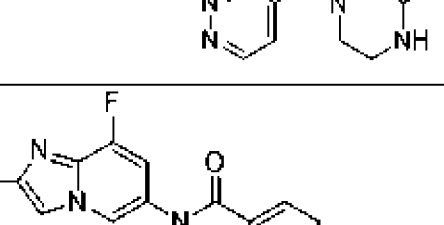
Таблица 1. Иллюстративные соединения формулы (I)

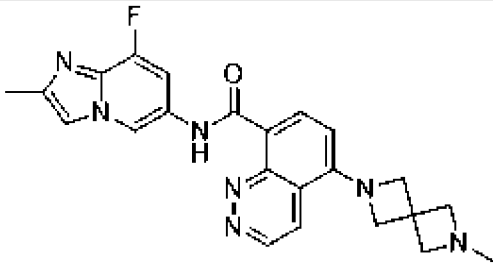
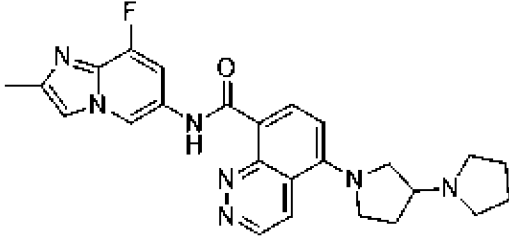
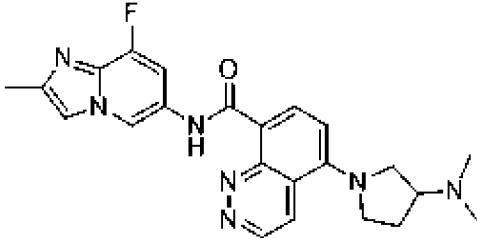
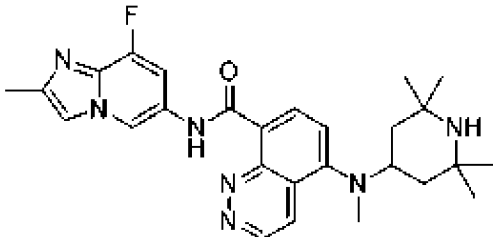
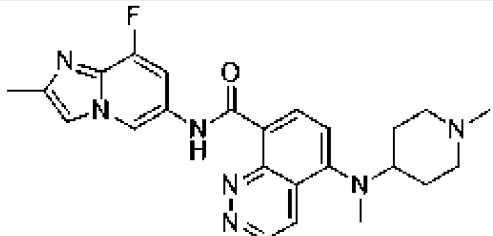
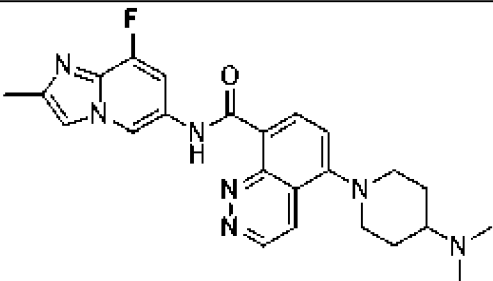
№ соединения	Структура
100	
101	
103	
104	

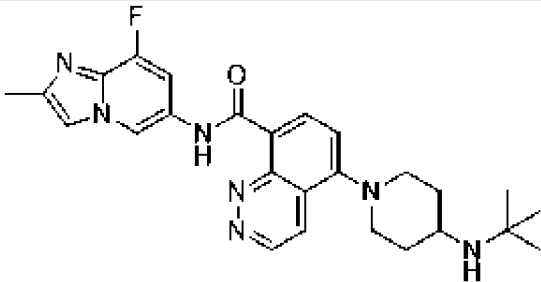
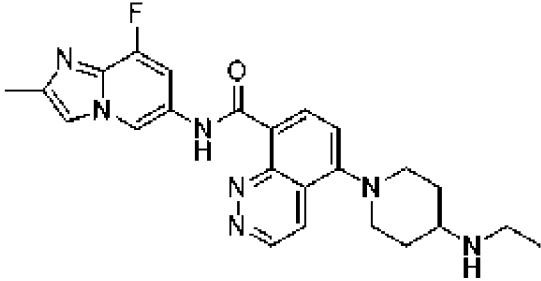
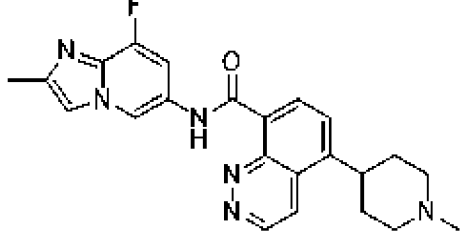
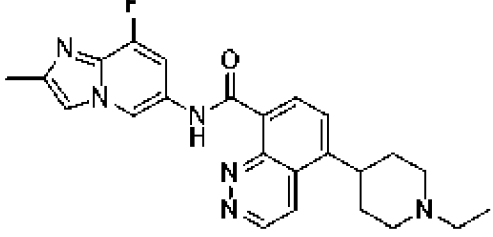
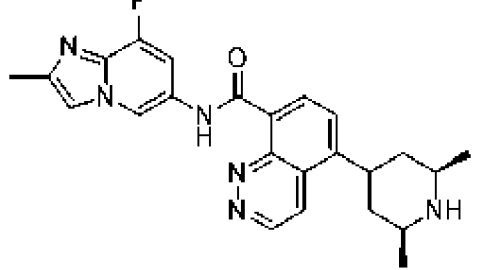
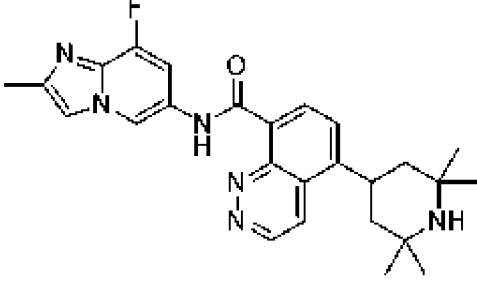
105	
106	
107	
108	
109	
110	

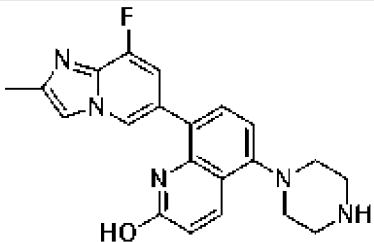
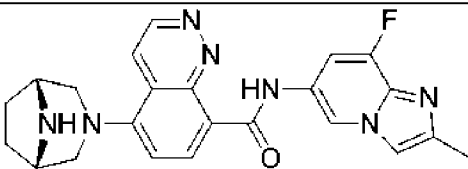
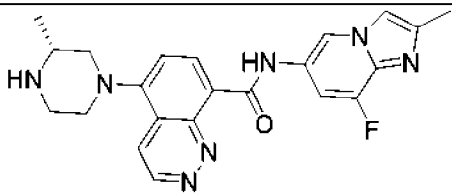
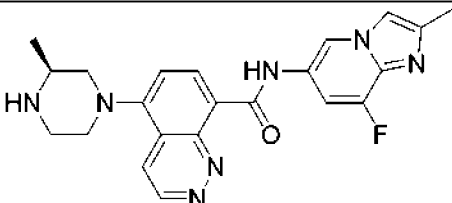
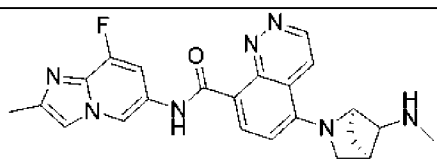
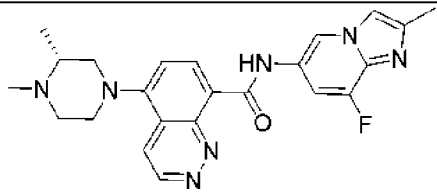
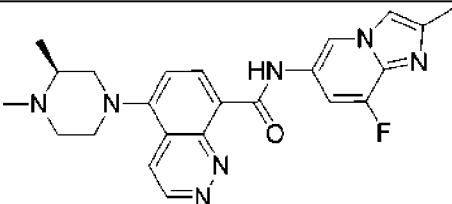
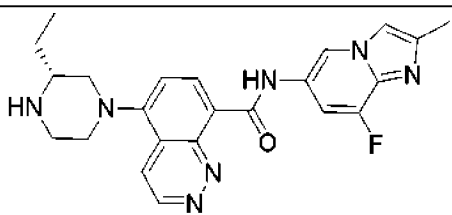
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

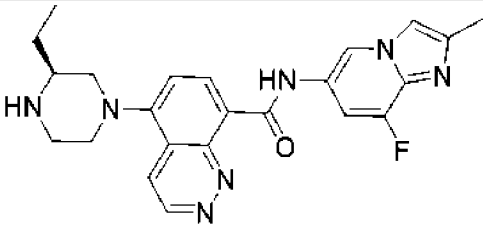
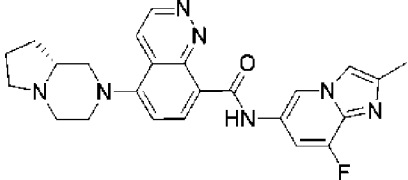
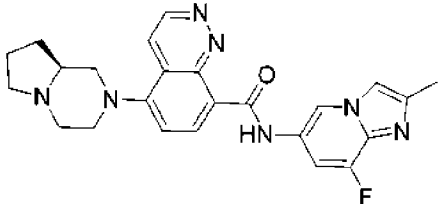
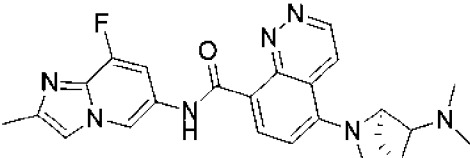
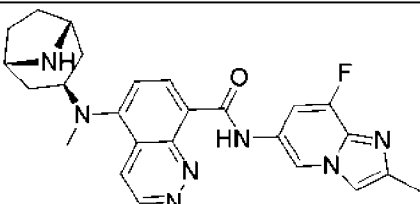
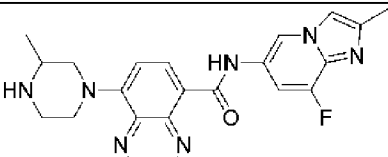
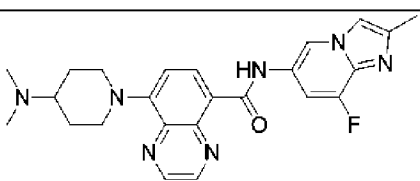
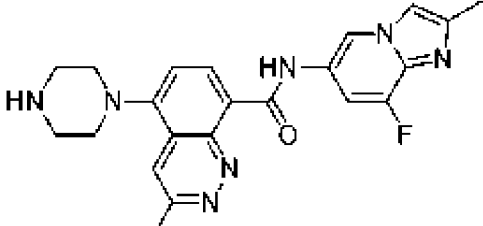
118	 <chem>Cc1nc(F)cc(s1)NC(=O)c2ccc3ncnc3cc2N4CCNCC4</chem>
119	 <chem>Cc1cc2nc(C)nc2cc1NC(=O)c3ccc4ncnc4cc3N5CCNCC5</chem>
120	 <chem>Cc1cc2nc(C)nc(C)c2cc1NC(=O)c3ccc4ncnc4cc3N5CCNCC5</chem>
121	 <chem>Cc1cc2nc(C)n(C)c2cc1NC(=O)c3ccc4ncnc4cc3N5CCNCC5</chem>
122	 <chem>Cc1cc2nc(C)n(C)c2cc1NC(=O)c3ccc4ncnc4cc3N5CCNCC5</chem>
123	 <chem>Cc1cc2nc(C)n(C)c2cc1NC(=O)c3ccc4ncnc4cc3N5CCNCC5</chem>
124	 <chem>Cc1cc(Cl)nc(C)c1NC(=O)c2ccc3ncnc3cc2N4CCNCC4</chem>

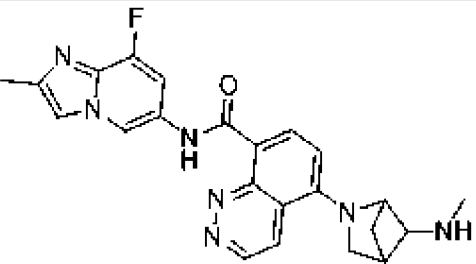
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

132	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCNCC5)c4)c2n1</chem>
133	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCN(C5)C6CCNCC6)c4)c2n1</chem>
134	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCN(C)CC5)c4)c2n1</chem>
135	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCN(C)CC5)c4)c2n1</chem>
136	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCN(C)CC5)c4)c2n1</chem>
137	 <chem>Cc1nc2cc(F)cc(NC(=O)c3ccc4c(c3)nn(C5CCN(C)CC5)c4)c2n1</chem>

138	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CCN(CC3)C(C)(C)C)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>
139	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CCN(CC3)CC)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>
140	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CCN(C)CC3)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>
141	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CCN(CC3)CC)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>
142	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CC[C@H](C)[C@@H](N)C3)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>
143	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2ccc(N3CC[C@H](C(C)(C)N)C(C)(C)C3)cc2)c4nc5ccccc5n4F</chem>

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

160	
-----	--

Фармацевтические композиции, наборы и введение

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

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

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

Термин "парентеральный", применяемый в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутрибрюшинную, внутриочаговую и внутричерепную методики инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъектируемые 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 инъектируемый препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут быть использованы, представлены вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, в том числе без ограничения в виде капсул, таблеток, водных суспензий или растворов. В случае таблеток для перорального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять определенные подслащающие, 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 суппозитория 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 воде. Тогда скорость поглощения лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченное поглощение парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

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

Соединения, предусмотренные в данном документе, как правило, составлены в виде единичной дозированной формы, например единичной стандартной лекарственной формы, для облегчения введения и однородности дозировки. Однако, будет понятно, что общее суточное применение композиций по настоящему изобретению будет установлено лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки.

Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от разных факторов, включающих заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого активного ингредиента; конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретного используемого активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или совместно с конкретным используемым активным ингредиентом и подобные факторы, широко известные в области медицины.

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

В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения для введения один или несколько раз в сутки 70-кг взрослому человеку может предусматривать от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг соединения на стандартную лекарственную форму.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) могут присутствовать в уровнях дозировки, достаточных для доставки от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от

приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг и более предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг веса тела субъекта в сутки один или несколько раз в сутки с получением требуемого терапевтического эффекта.

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

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

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

фармацевтическими средствами и/или требуемый терапевтический и/или профилактический эффект, подлежащий достижению. В целом, ожидается, что дополнительные фармацевтические средства, применяемые в комбинации, будут применяться в уровнях, которые не превышают уровни, в которых они применяются по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, применяемые в комбинации, будут более низкими, чем применяемые по отдельности.

Иллюстративные дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, противодиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессивные средства и обезболивающее средство. Фармацевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как соединения, представляющие собой лекарственные средства (например, соединения, одобренные Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, представленные в Своде федеральных законоположений (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротейны, 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 настоящим изобретением охватываются наборы (например, упакованные фармацевтические препараты). Наборы по настоящему изобретению можно применять для предупреждения и/или лечения пролиферативного заболевания или заболевания, отличного от пролиферативного, например, описанных в данном документе. Предусмотренные наборы могут содержать фармацевтическую композицию по настоящему изобретению или соединение и контейнер (например, флакон, ампулу, пузырек, шприц и/или упаковку с дозатором или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления предусмотренные наборы необязательно могут дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспендирования фармацевтической композиции или соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или соединение по настоящему изобретению, представленные в контейнере, и второй контейнер объединяют с образованием одной стандартной лекарственной формы.

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

Способы применения

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

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ

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

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ модифицирования мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA, или получаемой в результате mRNA) посредством исключения сайта сплайсинга из мишени, где способ включает обеспечение соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления исключение сайта сплайсинга из мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA) приводит к делеции или добавлению одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени (например, пропускаемого экзона, например нового экзона). Делеция или добавление одной или нескольких нуклеиновых кислот в мишени может приводить к понижению уровней продукта гена (например, РНК, например mRNA, или белка). В других вариантах осуществления способы модифицирования мишени (например, РНК-предшественника, например pre-mRNA, или получаемой в результате mRNA) включают подавление сплайсинга в сайте сплайсинга или усиление сплайсинга в сайте сплайсинга (например, на более приблизительно 0,5%, например 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или больше), например, по сравнению с эталоном (например, при отсутствии соединения формулы (I) или в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани).

Способы, описанные в данном документе, можно применять для модулирования сплайсинга, например, нуклеиновой кислоты, содержащей конкретную последовательность (например, последовательность-мишень). Иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают, среди прочего, ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR,

ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1, ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M, B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-подобный белок 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2,

EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALT, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFI1, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF,

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

SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPL1, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, SYCP1, SYTL3, SYTL5, TAF2, TARDBP, TBC1D3G, TBC1D8B, TBC1D26, TBC1D29, TBCEL, TBK1, TBP, TBPL1, TBR1, TBX, TCEB3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCFL5, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TEAD3, TEAD4, TECTB, TEK, TERF1, TERF2, TET2, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP4, TFDP1, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763 и ZWINT.

Дополнительные иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают гены, включающие A1CF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74, AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1, GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1, C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPA1,

AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2, RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVR1, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHI1, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1, TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1, CLCC1, AL590556.3, LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3, RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2, RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, AP1G1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2, APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1, STARD10, ARF4, ARFIP1, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2, GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2, GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3, GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A, ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6V1D, ATP7B, ATXN1, ATXN1L, IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5, AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE, BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2, AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTBD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54, AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116,

C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D,
 C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17,
 C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34,
 C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-
 LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153,
 C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1,
 CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAP1,
 CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7,
 CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14,
 CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37,
 CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B,
 CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3,
 CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226,
 CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10,
 CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF,
 CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1,
 CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR,
 ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3,
 CHRNA2, CIDEA, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B,
 CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1,
 CLUL1, CMC4, MTCPI, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1,
 CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11,
 COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-
 60503.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1,
 AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L,
 CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS, AC073896.1, CS, RP11-
 977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRN2P,
 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, CTSN,
 CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1,
 CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB, KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11,
 DCAF8,PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11,
 DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-
 DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B,
 DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ,
 DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1,
 DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19,
 DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8,
 DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2,

DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1, NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERRFI1, ESR2, RP11-544I20.2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C, FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFR1L, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1, DDC, FKBP5, FKR1, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXP1, FOXM1, FOXO1, FOXO4, 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, HMGCRC, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3, HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3, HOXD4,

HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT,
 HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS,
 IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3,
 IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1,
 IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-
 326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1,
 INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3,
 IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1,
 ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1,
 JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2,
 KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16,
 KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20, KCTD7,RABGEF1, KDM1B,
 KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L,
 PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6,
 KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841,
 C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG,
 KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18,
 KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2,
 AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1,
 KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2,
 LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2,
 LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2,
 LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1,
 LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1,
 LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48,
 LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7,
 LTBR4, 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, MCRC1, MDC1, MDGA2,
 MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECP, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B,
 MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2,
 MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2,
 MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1,MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-
 NBL1,MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1,MOB3C, MLF2,
 MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG,
 MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7,

MRPL14, MRPL24, MRPL33, BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7, MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5, MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCPI, CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPFI1, WI2-3658N16.1, NBPFI2, NBPFI5, NBPFI24, NBPFI6, NBPFI9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1, NME1-NME2, NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIPB3, NPIPB4, NPIPB9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PADI1, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6, PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4, AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB, PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4, FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP, AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C, AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B, AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2, PPT2-

EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1,
 PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L,
 PRR15L, PRR5, PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50,
 PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1,
 PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1,
 PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRIC1, 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, SQRL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-
 769N13.6, GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410,
 RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-
 C18orf32, RPL17, RPL23A, RPL36, HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A,
 RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1,
 RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4,
 S100A13, AL162258.1, S100A13, RP1-178F15.5, S100A16, S100A4,
 S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF,
 SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN,
 SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRNI, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1,
 SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D,
 SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1,
 SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5,
 SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3,
 SGK3, C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1, Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5,

SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1,
 SIGLEC5, SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4,
 AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2,
 SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29,
 SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53,
 SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8,
 SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13,
 SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11,
 SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLC01A2, SLC01C1,
 SLC02B1, 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, STAMPB, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1,
 STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL,
 STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1, STON1-GTF2A1L, STRAP,
 STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2,
 AC011330.5, STRC, STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6,
 STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2,
 DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1,
 SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6, AC073842.2, TAF6, RP11-
 506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1, PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ,
 TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H, TBC1D3G, TBC1D5,
 TBC1D5, SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5,
 TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1,
 TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2,
 TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30,
 TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1, TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3,
 THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2,
 TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4,
 TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMC04, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155,
 TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182,
 TMEM199, CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A,
 TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B,

Tmprss11d, Tmprss5, Tmsb15b, Tmtc4, Tmub2, Tmx2-ctnnd1, Rp11-691n7.6, ctnnd1, Tnfaip2, Tnfaip8l2, Scnm1, Tnfrsf10c, Tnfrsf19, Tnfrsf8, Tnfsf12-Tnfsf13, Tnfsf12, Tnfsf13, Tnfsf12-Tnfsf13, Tnfsf13, Tnip1, Tnk2, Tnnt1, Tnrc18, Tns3, Tob2, Tom1l1, Top1mt, Top3b, Tox2, Tp53, Rp11-199f11.2, Tp53i11, Tp53inp2, Tpcn1, Tpm3p9, Ac022137.3, Tpt1, Tra2b, Traf2, Traf3, Trappc12, Trappc3, Treh, Trex1, Trex2, Trib2, Trim3, Trim36, Trim39, Trim46, Trim6, Trim6-Trim34, Trim6-Trim34, Trim34, Trim66, Trim73, Trit1, Trmt10b, Trmt2b, Trmt2b-as1, Trnt1, Tro, Trove2, Trps1, Trpt1, Tsc2, Tsga10, Tspan14, Tspan3, Tspan4, Tspan5, Tspan6, Tspan9, Tspo, Ttc12, Ttc23, Ttc3, Ttc39a, Ttc39c, Ttll1, Ttll7, Ttpal, Tubd1, Twnk, Txnl4a, Txnl4b, Txnrd1, Tyk2, U2af1, Uba2, Uba52, Ubap2, Ube2d2, Ube2d3, Ube2e3, Ube2i, Ube2j2, Ube3a, Ubl7, Ubxn11, Ubxn7, Ugdh, Ugg1, Ugp2, Umad1, Ac007161.3, Unc45a, Uqcc1, Urgcp-mrps24, Urgcp, Usmg5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, Vars2, Vash2, Vav3, Vdac1, Vdac2, Vdr, Vezt, Vgf, Vil1, Vill, Vipr1, Vps29, Vps37c, Vps8, Vps9d1, VrK2, Vwa1, Vwa5a, Wars, Wasf1, Washc5, Wbp5, Wdhd1, Wdpcp, Wdr37, Wdr53, Wdr6, Wdr72, Wdr74, Wdr81, Wdr86, Wdyhv1, Wfdc3, Whsc1, Wipf1, Wscd2, Wwp2, Xage1a, Xage1b, Xkr9, Xpnpep1, Xrcc3, Xrn2, Xxylt1, Yif1a, Yif1b, Yipf1, Yipf5, Ypel5, Ywhab, Ywhaz, Yy1ap1, Zbtb1, Zbtb14, Zbtb18, Zbtb20, Zbtb21, Zbtb25, Zbtb33, Zbtb34, Zbtb38, Zbtb43, Zbtb49, Zbtb7b, Zbtb7c, Zbtb8os, Zc3h11a, Zbed6, Zc3h13, Zcchc17, Zcchc7, Zdhhc11, Zdhhc13, Zeb2, Zfand5, Zfand6, Zfp1, Zfp62, Zfx, Zfyve16, Zfyve19, Zfyve20, Zfyve27, Zhx2, Ac016405.1, Zhx3, Zik1, Zim2, Peg3, Zkscan1, Zkscan3, Zkscan8, Zmat3, Zmat5, Zmiz2, Zmy6, Zmynd11, Znf10, Ac026786.1, Znf133, Znf146, Znf16, Znf177, Znf18, Znf200, Znf202, Znf211, Znf219, Znf226, Znf227, Znf23, Ac010547.4, Znf23, Ac010547.9, Znf239, Znf248, Znf25, Znf253, Znf254, Znf254, Ac092279.1, Znf263, Znf274, Znf275, Znf28, Znf468, Znf283, Znf287, Znf3, Znf320, Znf322, Znf324b, Znf331, Znf334, Znf34, Znf350, Znf385a, Znf395, Fbxo16, Znf415, Znf418, Znf43, Znf433-as1, Ac008770.4, Znf438, Znf444, Znf445, Znf467, Znf480, Znf493, Znf493, CTD-2561J22.3, Znf502, Znf507, Znf512, Ac074091.1, Znf512, Rp11-158i13.2, Znf512b, Znf512b, Samd10, Znf521, Znf532, Znf544, Ac020915.5, Znf544, CTD-3138B18.4, Znf559, Znf177, Znf562, Znf567, Znf569, Znf570, Znf571-as1, Znf540, Znf577, Znf580, Znf581, Znf580, Znf581, Ccdc106, Znf600, Znf611, Znf613, Znf615, Znf619, Znf620, Znf639, Znf652, Znf665, Znf667, Znf668, Znf671, Znf682, Znf687, Znf691, Znf696, Znf701, Znf706,

ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.

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

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.

[illegible]

AACguaagca,	AACguaaggg,	AACguaaguc,	AACguaagug,	AACguaaugg,
AACguaguga,	AACguaugua,	AACguauguu,	AACgugagca,	AACgugagga,
AACgugauuu,	AACgugggau,	AACgugggua,	AACguguguu,	AACguuggua,
AAGgcaaaau,	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,	AAGguaaaaag,	AAGguaaaaau,	AAGguaaaca,
AAGguaaacc,	AAGguaaaacu,	AAGguaaaaga,	AAGguaaaagc,	AAGguaaagg,
AAGguaaagu,	AAGguaaaaua,	AAGguaaauc,	AAGguaaaug,	AAGguaaaauu,
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,	AAGguacca,	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,	AAGguaggggu,	AAGguaggua,	AAGguagguc,
AAGguaggug,	AAGguagguu,	AAGguaguaa,	AAGguaguag,	AAGguagucu,
AAGguagugc,	AAGguagugg,	AAGguaguuc,	AAGguaguuu,	AAGguauaaa,
AAGguauaau,	AAGguauaca,	AAGguauacu,	AAGguauaua,	AAGguauauc,
AAGguauaug,	AAGguauauu,	AAGguaucac,	AAGguaucag,	AAGguaucuu,
AAGguaucuu,	AAGguaucuc,	AAGguaucug,	AAGguaucuu,	AAGguaugaa,
AAGguaugac,	AAGguaugag,	AAGguaugau,	AAGguaugca,	AAGguaugcc,
AAGguaugcu,	AAGguaugga,	AAGguauggc,	AAGguauggg,	AAGguaugua,
AAGguauguc,	AAGguaugug,	AAGguauguu,	AAGguauuaa,	AAGguauuac,
AAGguauuag,	AAGguauuau,	AAGguauuuc,	AAGguauuga,	AAGguauugu,
AAGguauuuu,	AAGguauuuc,	AAGguauuug,	AAGguauuuu,	AAGgucaaa,

AAGgucaaga,	AAGgucaagu,	AAGgucacag,	AAGgucagaa,	AAGgucagac,
AAGgucagag,	AAGgucagca,	AAGgucagcc,	AAGgucagcg,	AAGgucagcu,
AAGgucagga,	AAGgucaggc,	AAGgucaggg,	AAGgucaggu,	AAGgucagua,
AAGgucaguc,	AAGgucagug,	AAGgucaguu,	AAGgucauag,	AAGgucaucu,
AAGguccaca,	AAGguccaga,	AAGguccaua,	AAGgucccag,	AAGguccccuc,
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,
AAGgugcgug,	AAGgugcuua,	AAGgugcuuu,	AAGguggaua,	AAGguggcua,
AAGguggcug,	AAGguggcuu,	AAGgugggaa,	AAGgugggag,	AAGgugggau,
AAGgugggca,	AAGguggggcc,	AAGguggggcg,	AAGguggggga,	AAGgugggggu,
AAGgugggua,	AAGgugggug,	AAGguggguu,	AAGgugggaa,	AAGguggguac,
AAGgugguau,	AAGgugggug,	AAGgugguua,	AAGguggguuc,	AAGguggguuu,
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,	AAGguucuaa,	AAGguugaa,	AAGguugacu,	AAGguugagg,
AAGguugagu,	AAGguugaua,	AAGguugcac,	AAGguugcug,	AAGguuggaa,
AAGguuggca,	AAGguuggga,	AAGguugggg,	AAGguuggua,	AAGguugguc,
AAGguuggug,	AAGguugguu,	AAGguuguaa,	AAGguugucc,	AAGguugugc,
AAGguuguua,	AAGguuuacc,	AAGguuuaua,	AAGguuuauu,	AAGguuuuccu,
AAGguuucgu,	AAGguuuugag,	AAGguuuugca,	AAGguuuugcc,	AAGguuuugcu,
AAGguuugga,	AAGguuuuggu,	AAGguuuugua,	AAGguuuuguc,	AAGguuuugug,
AAGguuuuaa,	AAGguuuuuc,	AAGguuuuucg,	AAGguuuuugc,	AAGguuuuugu,
AAGguuuuuu,	AAUgcaagua,	AAUgcaaguc,	AAUguaaaca,	AAUguaaaaua,

AAUguaaauc,	AAUguaaaug,	AAUguaaaau,	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,	ACAguaaaau,	ACAguaaaug,
ACAguaagaa,	ACAguaagca,	ACAguaagua,	ACAguaaguc,	ACAguaagug,
ACAguaaguu,	ACAguacgua,	ACAguaggug,	ACAguaaauac,	ACAguaugua,
ACAgucaguu,	ACAgugagaa,	ACAgugagcc,	ACAgugagcu,	ACAgugagga,
ACAgugaggu,	ACAgugagua,	ACAgugaguc,	ACAgugagug,	ACAgugaguu,
ACAgugggua,	ACAguggguu,	ACAguguaaa,	ACAguaaagc,	ACAguaaagu,
ACAguaaugu,	ACAguugagu,	ACAguuguga,	ACCguaagua,	ACCgugagaa,
ACCgugagca,	ACCgugaguu,	ACCgugggug,	ACGguaaaac,	ACGguaacua,
ACGguaagua,	ACGguaagug,	ACGguaaguu,	ACGguaauua,	ACGguaauuu,
ACGguacaau,	ACGguacagu,	ACGguaccag,	ACGguacggu,	ACGguacgua,
ACGguaggaa,	ACGguaggag,	ACGguaggug,	ACGguaguaa,	ACGguauaaau,
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,	ACUguaaaau,	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,
AGAguagggga,	AGAguaggggu,	AGAguagguc,	AGAguaggug,	AGAguagguu,
AGAguaauaia,	AGAguaauuu,	AGAguaugaa,	AGAguaugac,	AGAguaugau,
AGAguauguc,	AGAguaugug,	AGAguauguu,	AGAguauuua,	AGAguauiuu,
AGAgucagug,	AGAgugagac,	AGAgugagag,	AGAgugagau,	AGAgugagca,
AGAgugagua,	AGAgugaguc,	AGAgugagug,	AGAgugaguu,	AGAgugcguc,
AGAguggggga,	AGAguggggug,	AGAgugugug,	AGAguguuuc,	AGAguuagua,
AGAguuagaga,	AGAguuagau,	AGAguugguu,	AGAguuugau,	AGCguaagcu,
AGCguaagug,	AGCgugagcc,	AGCgugagug,	AGCguuguuc,	AGGgcagagu,
AGGgcagccu,	AGGgcuagua,	AGGguaaaga,	AGGguaaaia,	AGGguaaauc,
AGGguaaaui,	AGGguaacca,	AGGguaacug,	AGGguaacuu,	AGGguaagaa,
AGGguaagag,	AGGguaagau,	AGGguaagca,	AGGguaagga,	AGGguaaggg,
AGGguaaggg,	AGGguaagua,	AGGguaaguc,	AGGguaagug,	AGGguaaguu,
AGGguaauac,	AGGguaauga,	AGGguaauua,	AGGguaauuu,	AGGguacacc,
AGGguacagu,	AGGguacggu,	AGGguaggac,	AGGguaggag,	AGGguaggca,
AGGguaggcc,	AGGguaggga,	AGGguagggu,	AGGguagguc,	AGGguaggug,
AGGguagguu,	AGGguauaia,	AGGguaugac,	AGGguaugag,	AGGguaugau,
AGGguaugca,	AGGguaugcu,	AGGguauggg,	AGGguauggu,	AGGguaugua,
AGGguauguc,	AGGguaugug,	AGGguauiuc,	AGGguauiuu,	AGGguauiuc,
AGGgucagag,	AGGgucagca,	AGGgucagga,	AGGgucaggg,	AGGgucagug,
AGGgucaguu,	AGGgucuccu,	AGGgucggga,	AGGgucugca,	AGGgucuguu,
AGGgugaaga,	AGGgugacua,	AGGgugagaa,	AGGgugagac,	AGGgugagag,
AGGgugagca,	AGGgugagcc,	AGGgugagcu,	AGGgugagga,	AGGgugaggg,
AGGgugaggu,	AGGgugagua,	AGGgugaguc,	AGGgugagug,	AGGgugaguu,
AGGguggggga,	AGGgugggggu,	AGGguggggua,	AGGguggggug,	AGGgugugua,
AGGgugugug,	AGGguuaaug,	AGGguuagaa,	AGGguuaguu,	AGGguuggug,
AGGguuugug,	AGGguuuguu,	AGUguaaaaag,	AGUguaaaaia,	AGUguaaaaui,
AGUguaaaga,	AGUguaagag,	AGUguaagau,	AGUguaagca,	AGUguaagcc,
AGUguaagua,	AGUguaagug,	AGUguaaguu,	AGUguaauug,	AGUguaaggac,
AGUguaagguc,	AGUguaugag,	AGUguaugua,	AGUguauguu,	AGUguauiugu,
AGUguauiua,	AGUgucaguc,	AGUgugagag,	AGUgugagca,	AGUgugagcc,
AGUgugagcu,	AGUgugagua,	AGUgugaguc,	AGUgugagug,	AGUgugaguu,
AGUguggggua,	AGUguggggug,	AGUgugugua,	AGUguuccua,	AGUguugggg,
AGUguuucag,	AUAguaaaia,	AUAguaagac,	AUAguaagau,	AUAguaagca,
AUAguaagua,	AUAguaagug,	AUAguaaguu,	AUAguaggua,	AUAguauguu,
AUAgucucac,	AUAgugagac,	AUAgugagag,	AUAgugagau,	AUAgugagcc,
AUAgugaggg,	AUAgugagua,	AUAgugaguc,	AUAgugagug,	AUAgugcguc,
AUAgugugua,	AUAguucagu,	AUCguaagcc,	AUCguaaguu,	AUCguauiucc,
AUCgugagua,	AUGgcaagcg,	AUGgcaagga,	AUGgcaaguu,	AUGgcaggua,
AUGgcaugug,	AUGgcgccau,	AUGgcuugug,	AUGguaaaaac,	AUGguaaaaui,

AUGguaaacc,	AUGguaaaga,	AUGguaaaua,	AUGguaaaug,	AUGguaaaau,
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,	AUGguacggg,
AUGguagauc,	AUGguagcag,	AUGguagcug,	AUGguaggaa,	AUGguaggau,
AUGguaggca,	AUGguaggcu,	AUGguagggg,	AUGguagggg,	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,	CAAguaauuc,	CAAguaauua,	CAAguaauuc,
CAAguaauug,	CAAguaauuu,	CAAguacaca,	CAAguacguu,	CAAguacuuu,
CAAguagcug,	CAAguaggau,	CAAguaggua,	CAAguagguc,	CAAguaggug,
CAAguagguu,	CAAguaguuu,	CAAguaauac,	CAAguaauug,	CAAguaucuu,
CAAguaugag,	CAAguaugua,	CAAguauguc,	CAAguaugug,	CAAguauguu,
CAAguaauuga,	CAAguaauuc,	CAAgucagac,	CAAgucagua,	CAAgucuaau,
CAAgucugau,	CAAgugacuu,	CAAgugagaa,	CAAgugagac,	CAAgugagca,
CAAgugaggc,	CAAgugaggg,	CAAgugagua,	CAAgugaguc,	CAAgugagug,
CAAgugaucc,	CAAgugaucu,	CAAgugauuc,	CAAgugauug,	CAAgugauuu,
CAAgugccuu,	CAAgugggua,	CAAguggguc,	CAAgugggug,	CAAgugugag,

CAAguaaaaa,	CAAguaaagu,	CAAguaaauc,	CAAguaagaa,	CAAguaaguu,
CAAguaacaag,	CAAguauccgu,	CAAguauggua,	CAAguaauagu,	CAAguaaucca,
CAAguaauuguu,	CACguaagag,	CACguaagca,	CACguaauug,	CACguaaggac,
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,
CAGguaaaaag,	CAGguaaaaca,	CAGguaaaacc,	CAGguaaaaga,	CAGguaaaagc,
CAGguaaaagu,	CAGguaaaaua,	CAGguaaaauc,	CAGguaaaug,	CAGguaaaauu,
CAGguaaacag,	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,	CAGguacaa,	CAGguacaca,
CAGguacacg,	CAGguacaga,	CAGguacagg,	CAGguacagu,	CAGguacaua,
CAGguacaug,	CAGguacauu,	CAGguaccac,	CAGguaccca,	CAGguacccg,
CAGguacccu,	CAGguaccgc,	CAGguaccgg,	CAGguaccuc,	CAGguaccug,
CAGguaccuu,	CAGguacgag,	CAGguacgca,	CAGguacgcc,	CAGguacggg,
CAGguacgua,	CAGguacgug,	CAGguacuaa,	CAGguacuag,	CAGguacuau,
CAGguacucc,	CAGguacucu,	CAGguacuga,	CAGguacugc,	CAGguacugu,
CAGguacuua,	CAGguacuuu,	CAGguagaaa,	CAGguagaac,	CAGguagaag,
CAGguagaca,	CAGguagacc,	CAGguagaga,	CAGguagauu,	CAGguagcaa,
CAGguagcac,	CAGguagcag,	CAGguagcca,	CAGguagcgu,	CAGguagcua,
CAGguagcuc,	CAGguagcug,	CAGguagcuu,	CAGguaggaa,	CAGguaggac,
CAGguaggag,	CAGguaggca,	CAGguaggga,	CAGguagggc,	CAGguagggg,
CAGguagggu,	CAGguaggua,	CAGguagguc,	CAGguaggug,	CAGguagguu,
CAGguaguaa,	CAGguaguau,	CAGguaguca,	CAGguagucc,	CAGguaguga,
CAGguagugu,	CAGguaguuc,	CAGguaguug,	CAGguaguuu,	CAGguauaag,
CAGguauaca,	CAGguauaga,	CAGguauauc,	CAGguauaug,	CAGguauauu,
CAGguaucag,	CAGguaucau,	CAGguauccu,	CAGguaucga,	CAGguaucgc,
CAGguaucua,	CAGguaucug,	CAGguaucuu,	CAGguaugaa,	CAGguaugac,
CAGguaugag,	CAGguaugau,	CAGguaugca,	CAGguaugcc,	CAGguaugcg,
CAGguaugcu,	CAGguaugga,	CAGguauggg,	CAGguauggu,	CAGguaugua,
CAGguauguc,	CAGguaugug,	CAGguauguu,	CAGguauuau,	CAGguauuca,
CAGguauucu,	CAGguauuga,	CAGguauugg,	CAGguauugu,	CAGguauuuu,
CAGguauuuc,	CAGguauuug,	CAGguauuuu,	CAGguucaaca,	CAGguucaaug,
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,	CAGguggggac,
CAGguggggag,	CAGgugggau,	CAGgugggca,	CAGguggggcc,	CAGguggggcu,
CAGguggggga,	CAGguggggc,	CAGguggggg,	CAGgugggggu,	CAGguggggua,
CAGgugggguc,	CAGguggggug,	CAGgugggguu,	CAGgugggucu,	CAGgugggugg,
CAGguggguug,	CAGguguaca,	CAGguguagg,	CAGguguauuc,	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,	CAGguucuai,	CAGguucugc,	CAGguucuaa,	CAGguucuuu,

CAGguucuuu,	CAGguugaac,	CAGguugaag,	CAGguugagu,	CAGguugaua,
CAGguuggag,	CAGguuggca,	CAGguuggcc,	CAGguugguc,	CAGguuggug,
CAGguugguu,	CAGguuguaa,	CAGguuguac,	CAGguuguau,	CAGguuguca,
CAGguuguga,	CAGguuguug,	CAGguuuuag,	CAGguuuacc,	CAGguuuagc,
CAGguuuagu,	CAGguuuucuu,	CAGguuuugaa,	CAGguuuugag,	CAGguuuugau,
CAGguuuugcc,	CAGguuuugcu,	CAGguuuuggg,	CAGguuuuggu,	CAGguuuugua,
CAGguuuugug,	CAGguuuuguu,	CAGguuuuucu,	CAGguuuuugg,	CAGguuuuuuc,
CAGguuuuuu,	CAUgcagguu,	CAUguaaaaac,	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,	CCAguaugug,	CCAgugaggg,
CCAgugagua,	CCAgugagug,	CCAguggguc,	CCAguuaguu,	CCAgugaguu,
CCCguaagau,	CCCguauguc,	CCCguauguu,	CCCguccugc,	CCCgugagug,
CCGguaaaga,	CCGguaagau,	CCGguaagcc,	CCGguaagga,	CCGguaaggg,
CCGguaaugg,	CCGguacagu,	CCGguacuga,	CCGguauucc,	CCGgucagug,
CCGgugaaaa,	CCGgugagaa,	CCGgugaggg,	CCGgugagug,	CCGgugaguu,
CCGgugcgcg,	CCGguggggcg,	CCGguugguc,	CCUguaaaaug,	CCUguaaaau,
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,
CGGguauuuu,	CGGgucugag,	CGGgugaccg,	CGGgugacuc,	CGGgugagaa,
CGGgugaggg,	CGGgugaggu,	CGGgugagua,	CGGgugagug,	CGGgugaguu,
CGGgugauuu,	CGGgugccuu,	CGGguggggag,	CGGguggggug,	CGGgugggguu,
CGGguguguc,	CGGgugugug,	CGGguguguu,	CGGguucaag,	CGGguucaug,
CGGguuugcu,	CGUguagggu,	CGUguaugca,	CGUguaugua,	CGUgucugua,
CGUgugagug,	CGUguuuucu,	CUAguaaaaug,	CUAguaagcg,	CUAguaagcu,
CUAguaagua,	CUAguaaguc,	CUAguaagug,	CUAguaaguu,	CUAguaauuu,
CUAguaggua,	CUAguagguu,	CUAguaugua,	CUAguauguu,	CUAgugagua,
CUCguaagca,	CUCguaagug,	CUCguaaguu,	CUCguaucug,	CUCgucugug,

CUCgugaaua,	CUCgugagua,	CUCgugauua,	CUGguaaaaa,	CUGguaaaaau,
CUGguaaacc,	CUGguaaacg,	CUGguaaagc,	CUGguaaaaua,	CUGguaaaauc,
CUGguaaaug,	CUGguaaaauu,	CUGguaaacac,	CUGguaaacag,	CUGguaacccc,
CUGguaaaccg,	CUGguaaacug,	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,
CUGgucccg,	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,	CUGguggggug,
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,	GAAguaaaagc,	GAAguaaaagu,	GAAguaaaaua,	GAAguaaaauu,
GAAguaagaa,	GAAguaagcc,	GAAguaagcu,	GAAguaagga,	GAAguaagua,
GAAguaagug,	GAAguaaguu,	GAAguaauau,	GAAguaaugc,	GAAguaauua,
GAAguaauuu,	GAAguaccu,	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,	GAGguaaaaac,	GAGguaaaaag,	GAGguaaaaau,
GAGguaaacc,	GAGguaaaga,	GAGguaaagc,	GAGguaaagu,	GAGguaaaua,
GAGguaaaauc,	GAGguaaaaug,	GAGguaaaauu,	GAGguaacaa,	GAGguaaacag,

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,
GAGguagggga,	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,	GAGguauuuu,	GAGguauuuc,
GAGguauuug,	GAGguauuuu,	GAGgucaaca,	GAGgucaagg,	GAGgucaaug,
GAGgucacug,	GAGgucagaa,	GAGgucagag,	GAGgucagcu,	GAGgucagga,
GAGgucaggc,	GAGgucaggg,	GAGgucaggu,	GAGgucagua,	GAGgucauau,
GAGgucaugu,	GAGgucauuu,	GAGguccaau,	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,	GAGgugaggga,	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,
GAGguggaaau,	GAGguggacc,	GAGguggacg,	GAGguggagg,	GAGguggcug,
GAGgugggaa,	GAGgugggag,	GAGgugggau,	GAGgugggca,	GAGguggggcg,
GAGguggggcu,	GAGguggggga,	GAGguggggc,	GAGguggggg,	GAGguggggua,
GAGgugggguc,	GAGguggggug,	GAGgugggguu,	GAGguggguau,	GAGguggguuc,
GAGgugugau,	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,	GAUguaaaaau,	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,	GCAguaaaga,	GCAguaaagga,	GCAguaaagua,	GCAguaaaguc,
GCAguaaugu,	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,	GGAguaaagg,
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,	GGUguaagguc,	GGUguaaggug,
GGUguaaggu,	GGUguccgua,	GGUgugagag,	GGUgugagcc,	GGUgugagcu,
GGUgugagua,	GGUgugaguc,	GGUgugcuuc,	GGUguggcug,	GGUgugguga,
GGUgugucug,	GGUguugaaa,	GGUguugcug,	GUAguaagau,	GUAguaagua,
GUAguaagug,	GUAguagcuu,	GUAguaggua,	GUAgucagua,	GUAgugagua,
GUAguggugg,	GUAguaaagu,	GUAguuucug,	GUCguaagug,	GUCgugagug,
GUCgugaguu,	GUGgcaagua,	GUGgcuugua,	GUGguaaaaau,	GUGguaaaga,
GUGguaaaaau,	GUGguaacau,	GUGguaacua,	GUGguaagaa,	GUGguaagac,
GUGguaagag,	GUGguaagau,	GUGguaagca,	GUGguaagcg,	GUGguaagcu,
GUGguaagga,	GUGguaaggc,	GUGguaagua,	GUGguaaguc,	GUGguaagug,
GUGguaaguu,	GUGguaauga,	GUGguaauuc,	GUGguaauuu,	GUGguacaug,
GUGguacgau,	GUGguacuau,	GUGguacuug,	GUGguagaua,	GUGguagcgc,
GUGguagggga,	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,	UAAguauuuu,	UAAguauuuu,
UAAgucuuuu,	UAAgugagac,	UAAgugagga,	UAAgugaggg,	UAAgugagua,
UAAgugaguc,	UAAgugagug,	UAAgugaguu,	UAAgugaucc,	UAAgugauuc,
UAAgugcgug,	UAAguuaagu,	UAAguuccag,	UAAguucuuu,	UAAguuguaa,
UAAguugua,	UAAguuuguu,	UACguaacug,	UACguaagaa,	UACguaagau,
UACguaagua,	UACguaagug,	UACguauccu,	UACgucuggc,	UACgugacca,
UAGgcaagac,	UAGgcaaguc,	UAGgcagguc,	UAGgcgugug,	UAGguaaaaa,
UAGguaaaac,	UAGguaaaaag,	UAGguaaaaau,	UAGguaaaca,	UAGguaaaga,
UAGguaaaaau,	UAGguaaaauc,	UAGguaaaug,	UAGguaaaaau,	UAGguaaacac,
UAGguaaacag,	UAGguaacau,	UAGguaacca,	UAGguaacgg,	UAGguaacua,

UAGguaacuc,	UAGguaacug,	UAGguaacuu,	UAGguaagac,	UAGguaagag,
UAGguaagau,	UAGguaagca,	UAGguaagcc,	UAGguaagcu,	UAGguaagga,
UAGguaaggc,	UAGguaaggg,	UAGguaagua,	UAGguaaguc,	UAGguaagug,
UAGguaaguu,	UAGguaauag,	UAGguaauau,	UAGguaauuc,	UAGguaauga,
UAGguaaugg,	UAGguaaugu,	UAGguaauua,	UAGguaauuc,	UAGguaauuu,
UAGguacagc,	UAGguacagu,	UAGguacauu,	UAGguaccag,	UAGguaccua,
UAGguaccuu,	UAGguacgag,	UAGguacgua,	UAGguacguu,	UAGguacuaa,
UAGguacuga,	UAGguacugg,	UAGguacuuc,	UAGguacuuu,	UAGguagcgg,
UAGguaggaa,	UAGguaggac,	UAGguaggau,	UAGguaggga,	UAGguagggg,
UAGguaggua,	UAGguagguc,	UAGguaggug,	UAGguagguu,	UAGguaguaa,
UAGguagucu,	UAGguagugg,	UAGguagugu,	UAGguaguuu,	UAGguauaaa,
UAGguauaac,	UAGguauaag,	UAGguauaau,	UAGguauaca,	UAGguauacu,
UAGguauaau,	UAGguauauc,	UAGguauauu,	UAGguaucag,	UAGguaucua,
UAGguaucuc,	UAGguaugaa,	UAGguaugag,	UAGguaugca,	UAGguaugga,
UAGguauggc,	UAGguauggu,	UAGguaugua,	UAGguauguc,	UAGguaugug,
UAGguauguu,	UAGguauuaa,	UAGguauuac,	UAGguauuuu,	UAGguauuca,
UAGguauucc,	UAGguauucu,	UAGguauuga,	UAGguauuuu,	UAGguauuuc,
UAGguauuuu,	UAGgucacuc,	UAGgucagcu,	UAGgucaggu,	UAGgucagua,
UAGgucagug,	UAGgucaguu,	UAGgucaucu,	UAGgucauug,	UAGguccaau,
UAGguccugu,	UAGgucucua,	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,	UAGguggggac,	UAGguggggag,
UAGgugggau,	UAGgugggcc,	UAGgugggcu,	UAGguggguu,	UAGgugggugu,
UAGguguaaa,	UAGgugugaa,	UAGgugugag,	UAGgugugca,	UAGgugugcc,
UAGgugugcg,	UAGguguggu,	UAGgugugua,	UAGgugugug,	UAGguguugg,
UAGguuaagc,	UAGguuagac,	UAGguuagcc,	UAGguuaggc,	UAGguuagua,
UAGguuaguc,	UAGguuagug,	UAGguucccc,	UAGguucuaa,	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,	UAUguauuuu,	UAUgucagaa,	UAUgucugua,
UAUgugaaua,	UAUgugacag,	UAUgugagua,	UAUgugagug,	UAUgugaguu,
UAUgugggca,	UAUgugugua,	UAUguguuuu,	UAUguuuugu,	UCAgcgacau,

UCAguaaaau,	UCAguaaaaua,	UCAguaaacug,	UCAguaaagaa,	UCAguaaagag,
UCAguaaagau,	UCAguaaagca,	UCAguaaagcc,	UCAguaaagcu,	UCAguaaaggg,
UCAguaaagua,	UCAguaaaguc,	UCAguaaagug,	UCAguaaaguu,	UCAguaaucuu,
UCAguaaugga,	UCAguaauggu,	UCAguaccca,	UCAguagagca,	UCAguagagcu,
UCAguagagua,	UCAguagagug,	UCAguagaguu,	UCAguagauug,	UCAguagggug,
UCAguugagc,	UCAguugauu,	UCAguuuagu,	UCCguaagca,	UCCguaagcu,
UCCguaaguc,	UCCguaagug,	UCCguaauag,	UCCguacuua,	UCCguaugua,
UCCguauguu,	UCCgugagau,	UCCgugaguc,	UCGguaaaau,	UCGguaagag,
UCGguaagcu,	UCGguacauc,	UCGguacucc,	UCGguagacc,	UCGguaagguu,
UCGguaguaa,	UCGguaugug,	UCGguauguu,	UCGguauuga,	UCGgucagua,
UCGgucuuag,	UCGgugaagu,	UCGgugagaa,	UCGgugagca,	UCGgugaggg,
UCGgugagua,	UCGgugcgcu,	UCGgugcuuu,	UCGgugguuu,	UCGguuagcu,
UCUguaaaag,	UCUguaaagaa,	UCUguaaagau,	UCUguaaagca,	UCUguaaagcu,
UCUguaaagua,	UCUguaaaguc,	UCUguaaagug,	UCUguaaaguu,	UCUguaaauaa,
UCUguaauga,	UCUguaaaugu,	UCUguaggua,	UCUguagguu,	UCUguauaua,
UCUguaugac,	UCUguaugua,	UCUguccucg,	UCUgugagag,	UCUgugagcu,
UCUgugagga,	UCUgugagua,	UCUgugaguc,	UCUgugagug,	UCUgugaguu,
UCUgugcgua,	UCUgugugag,	UGAguaacuu,	UGAguaaagau,	UGAguaaagca,
UGAguaaagcu,	UGAguaaaggc,	UGAguaaaggu,	UGAguaaagua,	UGAguaaaguc,
UGAguaaagug,	UGAguaaaguu,	UGAguaaucc,	UGAguaaaua,	UGAguaacagu,
UGAguaacgua,	UGAguaacguu,	UGAguacugu,	UGAguagcug,	UGAguaggua,
UGAguauaaa,	UGAguaugcu,	UGAguauugga,	UGAguaugua,	UGAguauguc,
UGAguauguu,	UGAgucagag,	UGAgucucacg,	UGAgugaaua,	UGAgugaauu,
UGAgugagaa,	UGAgugagau,	UGAgugagca,	UGAgugagcc,	UGAgugagga,
UGAgugagua,	UGAgugagug,	UGAgugaguu,	UGAgugggaa,	UGAguuaga,
UGAguuaaug,	UGAguuacgg,	UGAguuaggu,	UGAguucuai,	UGAguugguu,
UGAguuguag,	UGAguuuaua,	UGCguaaguc,	UGCguaagug,	UGCguacggc,
UGCguacggg,	UGCguaugua,	UGGgcaaguc,	UGGgcaagug,	UGGgcacauc,
UGGgccacgu,	UGGgccccgg,	UGGguaaaau,	UGGguaaagc,	UGGguaaagg,
UGGguaaagu,	UGGguaaaua,	UGGguaaaug,	UGGguaaaau,	UGGguaacag,
UGGguaacau,	UGGguaacua,	UGGguaacuu,	UGGguaaagaa,	UGGguaaagac,
UGGguaaagag,	UGGguaaagau,	UGGguaaagca,	UGGguaaagcc,	UGGguaaagcu,
UGGguaaagg,	UGGguaaaggu,	UGGguaaagua,	UGGguaaaguc,	UGGguaaagug,
UGGguaaaguu,	UGGguaaaugu,	UGGguaaaua,	UGGguaaauu,	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,	UGGgugaggg,
UGGgugaggg,	UGGgugagua,	UGGgugaguc,	UGGgugagug,	UGGgugaguu,

UGGgugcgug, UGGguggagg, UGGguggguu, UGGguggggg, UGGguggggua,
 UGGgugggguc, UGGguggggug, UGGgugggguu, UGGgugugga, UGGguguguc,
 UGGgugugug, UGGguguguu, UGGguguuua, UGGguuaaug, UGGguuaguc,
 UGGguuagug, UGGguuaguu, UGGguucaag, UGGguucgua, UGGguuggug,
 UGGguuuuag, UGGguuuugua, 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, UGUguggggug, UGUgugggguu, UGUgugugag,
 UGUguguucu, UGUguuuaga, UUAguaaaua, UUAguaaagaa, UUAguaaagua,
 UUAguaaagug, UUAguaaaguu, UUAguaggug, UUAguagagca, UUAguagaguu,
 UUAguuaagu, UUCguaaguc, UUCguaaguu, UUCguaauua, UUCgugagua,
 UUCgugaguu, UUGgcaagug, UUGgccgagu, UUGguaaaaa, UUGguaaaau,
 UUGguaaaaga, UUGguaaaagg, UUGguaaaagu, UUGguaaauc, UUGguaaaug,
 UUGguaaaau, UUGguaacug, UUGguaacuu, UUGguaaagaa, UUGguaaagag,
 UUGguaaagcu, UUGguaaagga, UUGguaaaggg, UUGguaaagua, UUGguaaagug,
 UUGguaaaguu, UUGguaaauac, UUGguaaauca, UUGguaaaugc, UUGguaaaugu,
 UUGguaaauug, UUGguaaauuu, UUGguacaua, UUGguacgug, UUGguagagg,
 UUGguaggac, UUGguaggcg, UUGguaggcu, UUGguaggga, UUGguaggua,
 UUGguagguc, UUGguaggug, UUGguauaaa, UUGguauaca, UUGguauauu,
 UUGguaucua, UUGguaucuc, UUGguaugca, UUGguaugua, UUGguaugug,
 UUGguauguu, UUGguauugu, UUGguauuuu, UUGguauuuu, UUGgucagaa,
 UUGgucagua, UUGgucucug, UUGgucugca, UUGgugaaaa, UUGgugacug,
 UUGgugagac, UUGgugagau, UUGgugagca, UUGgugagga, UUGgugaggg,
 UUGgugagua, UUGgugaguc, UUGgugagug, UUGgugaguu, UUGgugaugg,
 UUGgugauua, UUGgugauug, UUGgugcaca, UUGgugggaa, UUGguggggg,
 UUGgugggua, UUGguggguc, UUGguggggug, UUGgugggguu, UUGguguggu,
 UUGguguguc, UUGgugugug, UUGguguguu, UUGguuaagu, UUGguuagca,
 UUGguuagug, UUGguuaguu, UUGguuaggga, UUGguuagggu, UUGguuuugua,
 UUGguuuuguc, UUUgcaagug, UUUguaaaua, UUUguaaaug, UUUguaagaa,
 UUUguaagac, UUUguaagag, UUUguaagca, UUUguaaggu, UUUguaagua,
 UUUguaaguc, UUUguaagug, UUUguaaguu, UUUguaauuu, UUUguacagg,
 UUUguacgug, UUUguacuag, UUUguacugu, UUUguagggu, UUUguaucsu,
 UUUguauguu, UUUgugagca, UUUgugagug, UUUgugcguc, UUUguguguc, и
 uGGguaccug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и
 последовательности сайтов сплайсинга (например,
 последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAGgсаагаи,
 AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag,

AUGgcacua,	UAGuaaguc,	UGGgugagcu,	CGAgcugggc,	AAAgcacccc,
UAGguggggg,	AGAGuaacgu,	UCGgugaugu,	AAUgucaguu,	AGGgucugag,
GAGgugacug,	AUGguagguu,	GAGgucuguc,	CAGguaugug,	CAAguaucgc,
CACgugcgua,	CCGgugagcu,	CAGguacuuc,	CAGgcgagag,	GAAgcaagua,
AGGgugagca,	CAGgcaaguc,	AAGgugaggc,	CAGguaagua,	CCAguuaggu,
AAGguguggg,	CAGguuggag,	CCGguaugaa,	UGGguaaugu,	CAGgugaggu,
AGAGuaauag,	CAGguaugag,	AUGguaaguu,	UUGguggguc,	UUUguaagca,
CUCguaugcc,	UAGguaagag,	UAGgcaaguu,	GGAguaaagu,	GAGguaugcc,
AAGguguggu,	CAGgugggug,	UUAguagua,	AAGguuggcu,	UGAguaugug,
CCAgccuucc,	CCUguacgug,	CCUguaggua,	CAGguacgcu,	GAGguucuuc,
AAGguugccu,	CGUguucacu,	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,	CAGgugagga,	ACAgcccaug,	GCGgugagcc,
CAGguaugca,	AUGguaccua,	CAAguaugua,	AUGguggugc,	UAAguggcag,
UAGguauagu,	CUGguauuuu,	AGGguaaacg,	AUAguaaug,	UUGguacuga,
GGUguaagcc,	GAGguggaua,	GAUguaagaa,	ACGgucaguu,	UAAguaaaca,
AAGguaucug,	AGGguauuug,	AAGgugaaug,	CUGgugaauu,	CAGguuuuuu,
CAUguaugug,	UUGguagagg,	AAGguaugcc,	CAGgugccac,	UCGguauuga,
AAGguuugug,	AAUguacagg,	CAUguggguu,	CAUgugaguu,	UUGguaaugu,
AGUguaggug,	GAGguaacuc,	GAGguggcg,	CUGguaauug,	GAGguuugcu,
UGUguacgug,	UAGguaaaga,	CUAguaggca,	UCUgugaguc,	UCUguaaggg,
CAGguuugug,	GAGguagggc,	AAGguaacca,	ACUgugaguu,	UAGguaauag,
AAAguaagcu,	AUGgugagug,	UAGguuugug,	AACguaggac,	GUAgcaggua,
GAGgucagac,	AGGguaugaa,	GAGguuagug,	CAGgcacgug,	GGGgcaagac,
CAGguguguc,	CAGguauuga,	CAGguauguc,	AAGgcaaggu,	UUGgugagaa,
AAGguaaaaau,	GGGguaagua,	AAGguaucuu,	GACgugaguc,	UAUguaugcu,
AAGguacugu,	CAGgugaacu,	CACguaaaug,	AAGgugugau,	GAAguauuug,
AAGgucugug,	AAGguggagg,	AAGguauaug,	CAGguucua,	AGGguaacca,
CAGgugucac,	AAAguucugu,	UUGgugaguu,	CAAgugaguc,	UAGguagguc,
GCGgugagcu,	AUUgugagga,	CAGgugcaca,	CAGguuggaa,	CUGgucacuu,
GGAGuaagug,	GAGgugggcu,	AAGguacuug,	AGGguaggau,	AAUguguguu,
ACAguaaagu,	GAGgugugug,	AAGgcgggcu,	AUAgcaagua,	AAGguuguua,
CAAgcaaggc,	GUGguaauua,	UCUguucagu,	AGGguaggcc,	AAGguaucau,
UAGguaccuu,	AAGguaugac,	GGAGuaggua,	UAAguuggca,	AGUgugaggg,
GAGguuugug,	UGGgucugcu,	CAGgugaucc,	CAGgucagug,	AAGguaaggg,
CAGgugcagu,	GAGguggguc,	GCUgugagug,	AAGguggagu,	GGGgucaguu,

AGCguaagug,	AGAguaugaa,	GGGguagggg,	AAGgccagca,	CGAguaugcc,
GUGgugagcg,	AAUguaaaau,	CAGgugcgca,	GGUguaugaa,	CUUgugaguu,
AAGguaucuc,	AGAguaagga,	UAGguaagac,	GAGgugagug,	CAGguguguu,
UUGgugagua,	AGGgcgaguu,	CAGguuuugc,	UUUgugaguu,	AGGguaagca,
GAGguccucu,	CCAgcaggua,	GAGguucgcg,	CAGgugaucu,	ACUguaagua,
AAGguaaauc,	CAGgcaaaau,	GUGguaagca,	CAGguuaaaau,	UUGguaauaa,
UAUguaggua,	CAGguaguau,	AAGgugugcc,	UGGguaagag,	CAGgcaagca,
UUGguaaggg,	AAGgcaggug,	ACGguaaaug,	GCUgugagca,	AUGguacaca,
GUAguguguu,	ACUguaagag,	CCCgcagguc,	GAGgugagcc,	GAGgugcugu,
UAAguaugcu,	GAGgccaucu,	UCAgugagug,	CAGgugcuac,	AAUguggggug,
GAGgugugaa,	CUGguagguc,	GUGgcgcgcg,	CAGgugcaaa,	UAAguggagg,
CAUgugggua,	GAGguagggg,	AAAgugaguu,	AGGguucua,	UGUgugagcu,
AGGgugaau,	CAGgucaggg,	AAGgucccug,	CUGguagagu,	UAGgucaguu,
AAAguaaggg,	CAAguaugug,	CAGgugcuuu,	AAGguaauuc,	GGGgugcacg,
ACUgugcuac,	CAGguaccua,	CAGguagcuu,	UGGgugaggc,	CUGguacauu,
AGGguaauuc,	CAGguacaag,	CAGguaauuc,	AGGgcacuug,	UAGgugagaa,
GAGguaaugg,	CCAgugaguu,	AAAguaugug,	CUGgugaau,	UAUguaugua,
CCUgcaggug,	CAGguaucug,	GAGgugaggu,	CUGguaaaac,	UGUgugugcu,
CAGguuaagu,	CAGguaaucc,	UAGguauuug,	UGGguagguc,	CAGguaacag,
AGCgugcgug,	AAGgucagga,	GGUgugagcc,	CUGguaagua,	GGGguggggca,
AAGgugggaa,	CAGgugagug,	CUGguuguua,	CAGguaauag,	UAGgugaguu,
AGAguaaguu,	UAGguaaucc,	CCGgugacug,	GUCgugaaua,	CUUguaagug,
UAGguaguca,	CUGguaaguc,	AGGgugagcg,	CAGguaugga,	AUUgugacca,
GUUgugggua,	AAGguacaag,	CUAgcaagug,	CUGgugagau,	CAGguggggca,
AUGgcucgag,	CUGguacguu,	UUGgugugua,	GAGgugucug,	GAGguggggac,
GGGguggggag,	GCAgugugag,	GAGguaaaga,	GAGguaugua,	AAGgugagac,
AAGguacaau,	CUGguaugag,	AACguaaaau,	GUGguaggga,	CUGguaugug,
CUUguaagca,	AAGguaggga,	AUUguaagcc,	AUGguaagcu,	CAGgugaauu,
UAGgugaaua,	CAAguaugga,	AUGguauggc,	GAGgucaugc,	CAGguaccuu,
ACAgugagac,	CAGgucugau,	GAAguugggu,	CUGgugcgug,	CAGguacgag,
ACAgugagcc,	AAGguaagua,	GGAguaaggc,	GAGgugugua,	AAGgucauuu,
CAGguagucu,	AUGguaucug,	AAGguaaacu,	GAGguaggug,	CUGguaagca,
AGGguaagag,	AAAguaaagc,	CAGguuugag,	GAGgugggua,	CGAguacgau,
CAGguuguug,	AAAguauggg,	UAGgcugguc,	AAGguaagga,	AAGguuuuccu,
UUGguaaaac,	GAGguaagua,	CAGguucaag,	UGGguuaugu,	GAGgugaguu,
ACGgugaaac,	GAUguaacca,	AAGgugcggg,	CCGguacgug,	GAUgugagaa,
GUGgcgggua,	CAGguauuag,	GAGguuggga,	AAGgcuagua,	AAGguggggcg,
CAGgcaggga,	AAUguuaguu,	GAGguaaagg,	CAGgugugcu,	CUGguaugau,
AUGguuaguc,	CUGgugagaa,	CAGgccggcg,	CAGgugacug,	AAAguaaggu,
UAAguacuug,	AAGguaaagc,	UCGguagggg,	CAGguaggaa,	AGUguaagca,

CCCgugagau,	GUGguuguuu,	CAGguuugcc,	AGGguauggg,	UAGuaagug,
GAGguaagac,	GAUguagguc,	CAAguaaggug,	AUAguaaaaua,	GAGguugggg,
GAGgcgagua,	CAGguagugu,	GUGguaggug,	CAAgugagug,	AAGgugacaa,
CCAgcguaau,	ACGgugaggu,	GGGguauauu,	CAGgugagua,	AAGgugcgug,
UAUguaaaau,	CAGgucagua,	ACGguacuua,	GAGgucagca,	UAGuaugua,
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,	UAGguauuuu,	GAGguaggag,
UCGguaaggg,	CCGguaagcg,	GAGguauuuu,	CAGgugaguc,	AAGgucaaga,
AUGguaaguc,	CAGgugagcu,	CCAguuuuug,	CAGgugggag,	AAGguauuuu,
AAGguaaaau,	AAGgugcugu,	AAAguaacacc,	CUGguucgug,	UCAguaaguc,
GAGguacgug,	CAGgugacaa,	UGGguaagaa,	UGUguagggg,	GAGguaggca,
UUGgugaggg,	AUGgugugua,	CAGguccucc,	UUGguaaaug,	GCUgugaguu,
AUGgucugua,	CAUgcaggug,	CUGguacacc,	CAGguccuua,	CAAguaaucu,
AUGgcagccu,	AAGgucagaa,	AACgugaggg,	CAGgcacgca,	ACGguccagg,
UCUguacaua,	GAGgugauua,	ACGguaaaau,	AUGguaacug,	CAGgugcggu,
CAGguauaga,	AAGguuuugu,	CAGguaugaa,	UAGguuggua,	CUGgugagac,
CAGguuagga,	AUGgugacug,	UUGguauccc,	CUUguaggac,	AAAguguguu,
CAGguuucuu,	GGGguauggc,	GGGguaggac,	ACUguaaguc,	AUCguaagcu,
UAGguuuccc,	GGUgugagca,	CUGguuggua,	GGGguuaggg,	UGAguaagaa,
GAGguauucc,	UGGguuaguc,	CAGgcucgug,	UAGguagagu,	UAGgugcccu,
AAAgugagua,	GAGguucaua,	UUGguaagag,	ACCgugugua,	UAUguaguau,
UGGguaauag,	CAGgucugaa,	AAAguaauaa,	GUGgugaguc,	AGUgugauua,
UUGgugugug,	CAGgugaugg,	GCUgugagua,	CAGguacaug,	AAGguacagu,
GAGguuuguag,	CAGgugauua,	UAGgugaauu,	GGUguuaaua,	CAGguauuuu,
CAAguaucug,	CAAguaagaa,	AAGguaccuu,	ACGgugaggg,	UGAgcaggca,
GGGgugaccg,	GAGguaaaug,	CGGguuugug,	AAGgugagcg,	GUGguaugga,
CUGguaagga,	GAGguaccag,	CCGgugagug,	AAGguuagaa,	GAGguacuug,
AGAguaaaac,	UCUgugagua,	AAGgccccgaa,	CAGguaugcg,	AGGguaaaac,
AAGgugacug,	AGGguauguu,	AAGguaugua,	CAGgucucuc,	CAGgcaugua,
CUGguaggua,	AAGgucaugc,	CAGguacaca,	GAUguacguu,	ACAguaucgug,
ACGguaccga,	CAGguagugc,	ACAguaagag,	GGUgcacacc,	GAGguguaac,
AAGgugugua,	UAGguacuua,	GCGguacugc,	UGGguaaguc,	CAUguaggua,
CAGguaggau,	CAGgucuggc,	GUGguuuuuu,	CAGgugggaa,	UGGgugagua,
CGAgugagcc,	AAGguauggc,	AGUguuguca,	CAGgugauuu,	UAGguaucuc,
UAGuauguu,	AAGguugagc,	AGAguaaaga,	GGUguaagua,	GGGgugagcu,
CAGguauaau,	GAGguacaaa,	AUGguaccau,	UAGguagggg,	UGAgucagaa,

AAGgcaauua,	UUGguaagau,	CAGguacaga,	AGAguuagag,	CAGgugcguc,
GAGguaauuac,	ACGguacaga,	CAGgucuucc,	AAGguaaggu,	GAGguaauuu,
AGUguaggcu,	AAAguaagcg,	CCUguaagcc,	AGGgugauuu,	UGUguaugaa,
CUGguacaca,	AGGguagaga,	AUAguaagca,	AGAguaugua,	UUGgucagca,
CAGgcaaguu,	AAGguaauua,	AAGgucugga,	CAGguacgca,	AGGgugcggg,
AUGguaagug,	AAAgugauga,	UGCgugagua,	AGAguaggga,	UGUguaggua,
UAGguaggau,	UAAgugagug,	GCUguaagua,	GAAguaagaa,	UCGgugaggg,
UAGguaauuu,	AAGguacaca,	AAGguaggua,	UGGguagggu,	ACAgcaagua,
GAGguaggag,	UGGgugaguu,	GCGgugagau,	CCUguagggu,	CAGgugugua,
CUGguaagcc,	AAGgugauuc,	CAGguagcua,	GUUguaagug,	AUGguaagca,
AUAguaggga,	GGGguucgcu,	CCGgucagag,	GUAguaugag,	CGUguaagau,
UGAguaggca,	UCAguaugua,	GAGguaucug,	AGAguaauuu,	AAGguuguag,
AGUguaaguu,	CGGguaaguu,	UCGgugcgga,	UAGguaagua,	GAAguuagau,
GCUgugagac,	CAGgcaggua,	CAGguagggg,	UAAguuaaga,	AUGguggggu,
UAGguaaguu,	CUGguaauuu,	CCGguaagga,	GAGgcaggca,	CAUguaagug,
AAGgugccua,	UUGguaggga,	AAGguaaaca,	CGGgugugag,	GGGgugugag,
UCCguggguc,	ACGguaaauc,	UCAguaggua,	CAGgucagcc,	CAGgccggugg,
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,	AAAguaaau,	UAGguacgag,	ACCguaauua,
GGGguaagga,	CCGguaacgc,	CAGgucagaa,	AAGguacuga,	GAGgugacca,
GGGgugagcc,	AAGguacagg,	AUGguaauua,	CAGgugagag,	AAGgugacuc,
AUAguaagua,	GAGguaaacc,	CAGgugggau,	CAGgugagaa,	AGGguaaaaa,
GAGgugugac,	CACguaagcu,	CAGguccccc,	CAGgucaggu,	CGGguaaguc,
ACGguauggg,	GAUguaaguu,	CAAguaauau,	CAGguugggg,	CCUgugcugg,
AAGguaugau,	AGGguagagg,	AAGguggguu,	CAGgugugaa,	UUGguaugug,
UUGguaucuc,	GGGgugagug,	CUGgugugug,	AGGguagggc,	GUGgugagua,
CAGguaugua,	AAGguacauu,	UUAguagug,	AAUguauauc,	CUUguaagua,
GAGguuagua,	CAGguaaggu,	CAGguaaugu,	AGGgugaggg,	CAGguaauuc,
CAGgucugga,	GGGgugugcu,	UAGgugagug,	AAUguaaccu,	UAAgugaguc,
CAGgugcacu,	ACGguaagua,	GAGguauccu,	UCUguaaguc,	CAGguaauca,
UGUguaagug,	CCAgcaaggc,	GAGgugaagg,	AAUguggggg,	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,	GAGguaauca,
AAUguaaagu,	CAGguaacaa,	UCGguaggug,	AAAuaaguc,	CGGgugcagu,
GGUgugugca,	UGAgugagaa,	CACguguaag,	GUGguuggua,	GCAgccuuga,
CGAgugugau,	CAGguaauua,	UAUguaugug,	CCCgugguca,	AUGguaagac,
GAGgugugga,	AGUguauccu,	UGAguguguc,	UGGguaaucu,	AUGgcagggu,
GAGguaagau,	UCAgcagcgu,	AAGgugggau,	CGGgugcgcu,	CAGgugucug,
AGCgugguaa,	AAUgugaau,	UCGgugagac,	UAGguaaagc,	CUGguaaaag,
CCGgugcgga,	CAGguacuca,	CAGguagcaa,	GAAguugagu,	GAGguggagg,
AGGguaugag,	UAGguaugcu,	UAGgugagac,	CAGguaauua,	CGUguaagcc,
CUUguaaguu,	AAGguaacuu,	UCGgcaaggc,	GAGguucucg,	GAGguggggcg,
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,	UUGguaauugu,	AGUgugagac,
CUGguggggga,	AGAguaaggu,	CCGguggguc,	CAGguaauucu,	UGGguaacgu,
UUGgugagag,	UAGguacccu,	GGGgugcguc,	AAGgcaggag,	ACGguacauu,
GAGguaguua,	CAGguauggg,	UUUguguguc,	CAGguacuua,	AUGguaauacu,
AGUgugagcc,	ACAguaacga,	CUGguaccca,	CAGguaaccc,	GGAguaagua,
GAGguggggug,	ACUguauguc,	ACGgugagua,	CUGguaaugu,	AAGguaucag,
CAGgugcccc,	AGUgucagug,	AAGguaggag,	GGAguaugug,	UUGguauuuu,
CCUguuguga,	UUUguaagaa,	UAGguaacau,	CAGguaagca,	CAGgucacag,
CAGgugugag,	UAGguuugcg,	CUGguaagaa,	ACGguuguau,	AAGguugggg,
AAGgugaauu,	GGGguuaguu,	ACGguaaggc,	CAGguuuuag,	CUGguaaguu,
GGGgugagag,	UGGguggguu,	GAGguuuguu,	UGGguaaaug,	CAGgcaggcc,
CACgugcagg,	AAGgugagcc,	CAAguaagug,	CAGgucaguc,	GCGguaauau,
UAGguaaagu,	UAGguggauu,	GAGgucugga,	UCGgucaguu,	UGGguaacug,
AAGguuugau,	UGUgcuggug,	UGUguaccuc,	UGGguacagu,	AUCgucagcg,
CAGgucuugg,	GAAguuggua,	GAAguaaaga,	UUGguaagcu,	UAGguaccag,
AGGguaucuu,	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,	UGGguaaaaua,	AGAgugagua,	AAGguagguu,	AAGguaugcg,
CCUguaggcu,	ACAguagaaa,	CCGguuagua,	CGGguaggcg,	GCAgugagug,
GAGgugaguc,	CUGguagccu,	CAUguaugua,	GAAguaacuu,	GAAguaagau,
AAGguuagau,	AAGguaauca,	AAUguaugua,	UGAguaagau,	AGAgugagca,
GUAguucua,	GAGguaauca,	UAGguaugga,	UAGgugggac,	GAGguacaug,
UGGguaaggc,	CAGguacgcc,	CCAguuacgc,	ACUgugguga,	GAGguaaguc,
AUUguaggug,	ACCgucagug,	AAUgugaggg,	ACUgugagug,	UGGguguggu,
AAGguuggga,	AAGguuugga,	UCCgugagug,	CGGgugagug,	AGAguaagcu,
CAGgcaagcu,	UAGguauauu,	AAAguagcag,	GAGguaaccu,	AAGguggggca,
AGGgugagua,	UGGguaaggu,	CUUgucagug,	UAGgugcgcu,	GAGgcaauu,
AGGguaccuc,	CAAgugcgua,	AGAguaagac,	GUGguaaaaua,	GAUguaagcg,
GAGguaaaagc,	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,	UAGugugagua,	AGGgugagug,	AGUguacgug,
AGGgugcgua,	GGCgugagcc,	CGAguuanga,	CAGguaaaga,	UUGgugaaga,
AGGguaaugg,	AAGguccaga,	AGUgugaguc,	CAGguaauuu,	CAGguaacgc,
CUGguacacu,	CUGguuagug,	CAGguacuug,	CACguaagua,	GUGgugcggc,
GAGgucaguu,	AUGguaugcc,	AAGgugugug,	CUGguggguc,	CAGgugaggg,
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,	GAGguaauaa,
CAGguaaacu,	AAAguaaguu,	GGGgucuggc,	GCUguggggg,	UUGguaaguc,
AAGguagaag,	AAUgugaguc,	AAGgucagcu,	AAGguaagag,	AUGgugagga,
AAGguacuuc,	AAGguaagaa,	CCGguacagc,	GCGgugcgga,	CAGguacaua,

CUGgugagga,	CUGguaggug,	AACguagguu,	AUGgugugug,	UUGguacuau,
CAGgucggug,	CAGgcauggg,	AUGguaucuu,	AAGguaacua,	CAGguggggcg,
CACgugagga,	AAGgugguuc,	UGGgcauucu,	AUGguaagcc,	AGGgucagug,
AGAguacgua,	AAGguaggca,	AAGguauuca,	CAGguagauu,	GAGguauuuu,
GAGgucuaca,	GUUguagguc,	CAGguacucg,	GUCguauguu,	AAGguacuuiu,
AGAgugagau,	AGUguuggua,	AAUgugagug,	AAGguagauu,	AUGguuugua,
GAGgccccag,	AUGgucaguu,	UCUguaagga,	CAGgucgggc,	CAGguaagcc,
UAGgucagug,	AGAguaggaa,	CUGguacuuc,	CUCguaagca,	CAGguaacua,
CAGgugggcug,	UGGguccgua,	GAGguugugc,	CAGgugcgcg,	AAAguauggc,
UGAguacgua,	CUGguacgga,	CAAgugaccu,	AAGgugaugu,	AAGgucugca,
AAAguuugua,	AAGgugagca,	GAUguaagcc,	CAAguaauuu,	CAGgugugug,
UGGgugaggg,	AAGgugaccu,	UAGgugugag,	CAGgcagguc,	UCAguaaguu,
UCAgcaguga,	AAGguaccac,	UAGuaggug,	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,	CGGguaaggg,
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,	GCAgccccga,
ACGguaaacu,	AGGgugaguu,	GUAguagucu,	GUGgcugaaa,	CAGguuaguc,
CUGgugagca,	UCAguaagug,	AAAgugauug,	UAGgucugga,	GAGguguuuc,
AAGguaaaau,	CAUguacauc,	AAGguuugaa,	CCAgcaagug,	UAGguaaaua,
GAGgcaagug,	CAAgugauuc,	CAGgucgugg,	GAAguaugcc,	UCGgugcccu,
GAGgucaguc,	CAGgugagac,	UUUgucugua,	CAGguagaua,	UGGguaucag,
UAGguggggcu,	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,	AAGgugggug,
AAGgucuguu,	CAGguggggc,	AAGgucaguc,	CAGguuuuuu,	AACgugaggu,
CGGguaagag,	UUUgucggua,	UAGguuaagu,	GUGguaagaa,	CAGguauugg,

GCUguaaguu,	CUAguagua,	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,
UAGguuaguu,	CAGguaggac,	AGAgugaggc,	CGAgucagua,	CAGgucugag,
GAGguggugg,	ACGguauugg,	GCUgcgagua,	CUGguaagug,	GUGgugagau,
GGGguuugau,	UCUgugagug,	CUUgucagua,	GAGguaaaaac,	UCUguaagau,
CCAguaaguu,	CAGguaaagu,	GCGgugagca,	UAGuaagag,	CUGgcaggug,
GAGguaaggg,	UGAguaaguu,	GAGgugagac,	GCUgucuguu,	AAGguaacaa,
GAGguaacgg,	CUGguauucu,	CAAguaacug,	AAGguggggg,	UAGguauggc,
CAGguauuuu,	GUGguaaacu,	GAGgucugag,	CUGguaaggu,	CAAguaaguu,
AAGguagacc,	GAGgcgagcg,	CUGguaaaua,	UGUguaagcg,	CAGguuaggg,
GGGgugagga,	ACAguaugug,	CCGguggggg,	GAGgucagug,	AGGguaaggu,
ACAguaagua,	GGUguaaggu,	GAGguaauaa,	CAGguauucc,	CUGguauaaa,
CCGgucugug,	CAGguaacug,	GCAguaagua,	AAGguagggg,	CAAguccacc,
CAAguggug,	CAGgugcggu,	CAGguaaaaau,	ACGguaagga,	UGGguaauaa,
UAGguaagug,	CCGguagguu,	AGAguaugga,	CUCgugaguc,	AAAgccggug,
UUGguaauuu,	GAGguaaaaag,	CCUgugugag,	AAAguaagga,	UGAgugagug,
AAGguacaug,	CCGguaaaaug,	CAGgugaagc,	CAGguacccg,	GAGguaaggg,
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,	GAGguggggag,
AAGgugagaa,	CUGguaagag,	AUAguaaaga,	GAUgugaguc,	AAGgugcagg,
CAGgucuguc,	GAGgugauuu,	CAGguuggcu,	CGGguauggg,	AUGguccauc,
CCGguuggug,	GGAguaaguc,	AAUguaagga,	CAGguuuguu,	UAGgugugua,
UAUgucuuug,	ACGguacuuc,	AAGgcacgcg,	CUGguaaacc,	CUUgugggua,
UGAguaaguc,	CUGguggggug,	GAGguggaga,	GUGgugggcug,	GUGguaagug,
AACgugagua,	GAAgcuguaa,	CGGguaucuu,	CAGgugucag,	AAUguacgca,
CCGgugggua,	UGGgugaggu,	AAGguauguu,	CAGguauguu,	CAGguuugcu,
UUGguaaguu,	CAGguaguug,	CCUgugaaua,	GCUgugugug,	CAAguaauuc,
AGGguaaugu,	GCUgugaguc,	ACCguaaguu,	CGUguaagua,	GGGguaaguc,
AAUguaugau,	AAUgugauua,	UCAguaagaa,	CAGguccguc,	GAAguauuga,
UUGguaagga,	CAGgucgguu,	UAGguuagug,	ACGguaaaaac,	AAGguagguc,
UACgugagua,	UUGguaagca,	GCGgugaguc,	GAAguaaggg,	CGCgugaguu,
CAGguacccc,	UCUguaagac,	GAGguggggca,	AAUguaagac,	CAGgcaaggg,

CAAguaacua,	AAAguuuguc,	CAGguacugu,	AAGgucccuc,	UCGguaaguc,
UGGgugagug,	CUUgugagau,	AGAgugagcu,	UAAgugggga,	UAGguaaggga,
CAGguuagcc,	AGGguaauca,	AAGguucagc,	UGGguggggug,	CAGguuuguga,
AAGguaagug,	CAUgugcgua,	CCGguauauu,	ACCguaugug,	CAGguauagu,
CAGguauuac,	CAGgugcagg,	GUGgugagcu,	AAGguaacau,	CUGgugaugg,
AUGguaaaug,	CCGgugagca,	AAGguaaacc,	AAGguacugg,	GCGgucagga,
CUGgucaggg,	AAAguacguu,	AGAguaaggu,	AGGguaagcu,	AUUgugagua,
CCGgccacca,	GAGguaacuu,	GAGguaugaa,	CAGgucagac,	UAGgcgugug,
AGGguaaguu,	CAGgcaugag,	CAGguaacgu,	CAGgcgagca,	UAGguauggu,
AGAguaaggau,	CUGguuucaa,	GAGguaaacu,	CAGgcaugca,	UUGguaaucu,
AGGgcagaau,	AUGguaaaac,	GCUgcaggug,	GAAgcacgug,	CAUguaaaca,
UGGguaagau,	AGGguagcua,	AGGgugggggu,	CCUguaaguu,	UGAgugaguu,
GGAguaugua,	CAGgugaccu,	AAAguacgga,	GAGguacaga,	GAUguaaggua,
GGGguaauug,	UAGguggguu,	GUGguacgua,	AAGguacagc,	GAGgugaaga,
GGGguaagca,	UGAguaagguc,	GGGguaaguu,	AUUgugaguu,	UCAguaagac,
AGUgugagcu,	AAGgcaaaac,	CUGgugaguc,	AAGgucucug,	GAGgcugugc,
AGAgugagac,	GAGgugaugu,	AGAguauggu,	UGGgugggguc,	GCUgcugagc,
CAGguagcug,	UAGgucagaa,	CCGguaggug,	GCAguaugau,	CAGguuucag,
GAGguuugcc,	GGGguggggg,	AAGguacaua,	UGGguguguu,	AGAguaaggg,
GCGguuagug,	AAGgugacuu,	AUGguaagau,	AUGguaguug,	CAUguaagac,
CUGguaugua,	UUCguaagga,	GAAguaugac,	CGGguaauuc,	UGGguaacuu,
CAGgugccua,	CAUguaaggg,	ACCgucagga,	CGUguucgau,	GAGgcaggac,
UAGguaauau,	UCGguauacu,	UAGguugugc,	CCGgugaguc,	CAGgugccaa,
CAGgugaugc,	AAGgugagga,	GUGgugaggg,	UGGgucagua,	GAGgucaggg,
UAGguacgua,	GAGgcaagag,	CCUguuggua,	GAGguaucca,	UAAguaagcu,
AAGgucaguu,	AAAguaaaag,	GAGgugcuau,	ACGguaaguu,	CUGgugaggg,
GAGguuaugu,	CUUgugugca,	UGAgcugggg,	AAGguauagu,	UAGguaaaac,
GGGgugaggu,	GAGgcaagca,	GGAguaacgu,	AGAguaagua,	AAAguaagua,
GAGgcaacca,	UGUguaaguu,	UAGgugaggc,	ACAguaaaga,	UGAguaagug,
CAAgucagua,	AGGguaaaug,	AAGguaugca,	GCUgugcgug,	GAGguucgcc,
AAGgcuugca,	CAGgcaagug,	AUAguaaguc,	UUGguaaggua,	GCAgcaggua,
AAGguauauc,	AGCguaagcc,	CUGguucgaa,	ACGguggggug,	CUGgucauug,
CAGgucagga,	CAAgugagac,	GAGguacugg,	GAGguguagu,	GAGguguccu,
CAGgugcgua,	AGUgcccuga,	AUGgugaguc,	UGUgugugua,	CAGguaugcu,
CUGguacagu,	UUGguacgua,	UCUguacgua,	UAAguaauuc,	CACguaugug,
CAGgcaagua,	UCGgugagug,	GGUgugaguc,	UCUguaagcu,	AAGguucaga,
AGGguacuuc,	GCGgcagguu,	GAGgcccug,	CAGguauaaa,	AUGgucaagu,
AAGgugagua,	GUGguuuguu,	AGAgugagga,	GAGguaugac,	UAGgcgugag,
AAGguacucc,	UGAgugagga,	GAGguaugau,	GGGgucggua,	ACGguaugca,
CAGguaccac,	UAAguaccug,	AGGguggggcu,	CUGgucuguu,	UAGgucagag,

AAGguguguu,	CUGgucagug,	AAGguggggac,	GUGguaguag,	CUAguuuagg,
CCCgccccau,	GCUguacugc,	GAGguaauau,	UAGguuggug,	AAGguccaac,
UAGgugagga,	GUGguaaguu,	AGUgugagag,	AAUguacaug,	UUGgcaggug,
UAGguuauug,	CAGguacuga,	GCGgugggguc,	UGUguaagau,	GAGgugagua,
GCAgccccgg,	CAGgugcuaa,	AGUguaagag,	CAGguacauc,	CAGguggggac,
AGGguaaaaua,	UAGuaauua,	CAGguaaccg,	AAGguuugca,	UAGguggguuu,
CAGgugaccg,	UGUguaagcu,	GGAgugaguc,	AGGguaggag,	AGGguggggug,
AAGgucugag,	GAUguaauau,	GGGguaauua,	UAGguaggua,	GAGgcaagua,
GAGguaagga,	UAGguacuac,	UCGguggggug,	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,	CAGgugucua,	CAGgucacca,	CCGgugagua,	UUGguaaaaua,
CAGgugggggg,	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,	GAGgugggggu,	CACguggguu,	ACGguaauug,	AGAgugaguc,
UUGgcuccaa,	AAGgugaugc,	AAGguugguc,	AGCguaaguu,	AUUguaugua,
UCAguuaagu,	CAAguacgug,	CAGgugcgug,	CAGguaggua,	AUGgugggggu,
AUGgugaguu,	CAGguaauca,	AAGguagggg,	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,	CAAguaaggc,	CAGgugaaac,
CAGguacugc,	AAUgcaagug,	CAUguaauuc,	AAGguaugcu,	CUGgugaguu,
CAGgugguuu,	UGUgugagua,	AAGgucggug,	AUGguaaaau,	AGGguauuac,
AGUguaugga,	AACguaagau,	GUGguaaggu,	ACUguuagua,	CAGguaucag,
AAGguuaguu,	CUGgugagcu,	UUGgugagcu,	UGUguacgua,	GAGgucagcc,
GAGguagaau,	AAGguaugag,	UAGguauuuc,	UGUguaacac,	AGUguaaggg,
GAGgucugcu,	AAGguuagca,	CAGguaaaug,	AACguaagcu,	CAGgucugca,
CAGguauugu,	GUGguaauuc,	GAGguauaug,	GCCgugagcc,	GAGguaagag,
UGAguaugua,	CAGguaaggg,	GAGguaaaau,	CAGgcaacuu,	UGUguaaguc,
CAGgugcgcu,	CGGguaaacc,	CCGgucaguc,	UAGguggggcg,	GCGgucaguu,
GGGgugggguc,	AGCguaauag,	ACGgugaguc,	CUGguacuug,	CAGguuggua,
AGAguaugug,	CUGgugggua,	GAGguggcuu,	AUAguaauga,	UGAgucgucc,
CAGgugcucu,	UACguaauau,	GCUguccuga,	CAGgcugcac,	CUGgugcgcu,
GCGguaagaa,	UAAguuacuu,	GAAgugagug,	UAGgcaaguc,	UAAguaaaau,
ACGgugagug,	CAGguagguu,	GGGguauaac,	GUUgugaguu,	CAUgugagua,
GAGgugcauu,	AAGguuugua,	UCGguaaugu,	CGAguaaggg,	GAGgcacgga,
AGGgugugga,	CAGguauggu,	AAGguagaaa,	CAGgugccug,	UGGguauaug,
UGAgugagac,	UGGguaauuu,	AUGguaaaau,	AAGgcaaagg,	AGUguuuguu,
AUGguauugg,	CUGgugaggg,	UUGguaaaau,	ACAgugaguu,	CAGgugcugu,
GAGguuaaga,	AGAguaagaa,	GAGguccgcg,	GUGgugagga,	CAGgugagcc,
CAGgugacau,	AUGgcaagcu,	UCGguaauau,	CAGgcaacaa,	GGGguagggg,
CUGgucucgc,	UAGguaacga,	CGGguaaggu,	UAGguaaugc,	CAGgcaagaa,
ACAguaaggua,	CAAguaugag,	GCUguucgaa,	AAGguuaugc,	GAUgugaguu,
CAGguggaga,	AGAguuaguu,	UGAgugugcg,	GAGguacagc,	CAGguaagac,
CAUgugcuuu,	AGGguguguu,	ACAguaaagg,	ACAgugaggg,	GAUguauacc,
UUAguaaagcu,	CAGguaagau,	AGAgcugcg,	GAGgcaaguu,	GAAguaaagug,
AAGgugaaaa,	AAGguaccua,	GAGguaucag,	AUGguaugua,	AAGguaugaa,
UUGgugagcc,	AAGguuagga,	AGGguaugua,	CAGguaccga,	AGAguaaacu,

AAGgugcaua,	AAGguaaugu,	CCGgugugug,	AGGguaaaau,	GGGguuuggc,
CAGguacacg,	UUGguaacca,	GAGgucaggu,	UCUguuaggua,	CAGguuaguu,
UUGguauguc,	AAGgugcguc,	AGGguaagaa,	UUUguaagcc,	AAGgucaggu,
CUGguaaacu,	UCGguaauuu,	CUGguaggcu,	GAGgucugua,	GAGguacuuu,
CUGguaaagg,	CGGgugugug,	CAGguguggu,	UCGguacguc,	CAGgugccag,
GGGgugagaa,	ACAgcuagua,	AAGguauagc,	CUGguaggag,	GCUguacgua,
AAGguaaagg,	CAAgcacgag,	CUAguaaagac,	CCCguaagcg,	CAAgugugag,
AUGguaaggg,	AAGgugaggg,	CAAguaaggua,	GGUguugcug,	GAGguacugu,
UAGguaagau,	CAGgugcgaa,	GAGguccagg,	UUGguauaca,	GGAgugagua,
GAGgugagau,	AAGguggggc,	CAGguaaacg,	UCGguaacuu,	CAGguaaaau,
GAGgugcgca,	ACUgugagua,	ACGgugugac,	GUGguaaguc,	CAGguaggca,
CAGgucagca,	GUGguaugug,	AAAguaucug,	CGGguaugua,	AAGguaauaa,
GAGgugggga,	GCUguaggug,	GAAgugaguu,	AAAguaauua,	UAUguaagua,
ACGguaugag,	CUGgugagug,	AGAguaaaa,	GCUguauggc,	AUGguaaacc,
GCAguaauaa,	UAAguauuuu,	AAUgucagug,	AUUgcaggag,	CCGguaagaa,
AAGgcaaguu,	GAGguuuguc,	AAGguaacug,	AAAguaugag,	GAUguuagua,
CAGguggguc,	AAGguaccga,	CCAguaauua,	GUGguaugcg,	AUGgugcgcu,
CAGgucuaug,	AAGguaauua,	CUAguaaagau,	AGAguaauuu,	GAGguaacgu,
AAGguagcca,	CUGgucccgg,	GAGguccuuc,	ACGgucaccc,	AAGguaauac,
CAGgugcaug,	AUGguaauag,	UUUguaacac,	UGGguaugau,	CAGgcccccc,
AGAguaaguaa,	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,	GAGguaaaau,
GAGgcaggug,	GAGguucgga,	CAGguauuug,	CAGguaaaau,	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,	AAAguaacgua,	GAGguaauac,	UUGguaggug,	CUGguuaguc,
GAGgugacgc,	ACAguaagga,	AAUguacuua,	GGGguacagu,	CGUguaugug,
UCCguagguu,	GAGguggucg,	UCAgugaguc,	AAAguaagca,	GAGgucuggu,

GAGguaauua,	GUAguaagua,	AAGgugggga,	UCUgugagca,	GAAguucgug,
ACGgugaggc,	UCAgugagua,	UAGguaguug,	GGUgucuggg,	GGGguaagug,
GAGgugggguu,	UGUgugaguu,	CAUguaagua,	AAGguaggug,	AAUguaggag,
GAGgcacguc,	CAAguacauu,	UUGguacaga,	GAGguaguag,	AAAgugaggg,
UUGgucagug,	AGGgugaguc,	CAGgugaaca,	GGUguggggc,	CGGgugagcu,
GGGgugaguc,	ACAgugagag,	AGGgugaggu,	GCUguaaguc,	AUAguaagguu,
CAGgcaugug,	AAGguaaguu,	CAGguccgug,	GAGgcaggua,	AUGguggaag,
AUGguggggcg,	GAGgugagaa,	AGUgugagca,	UUGguaagua,	CAAguaagca,
GGUgugagcu,	CCCgugggua,	CAGguagaau,	CAGgcugagc,	CUGguggccc,
UGAguaagag,	CACguuagcu,	AAGgugaguc,	AAGguagcuc,	UCGgugaguu,
GAGgccccuuc,	CAGguuauuc,	CCUguaagcu,	CAGgucuccu,	UAGguaggcu,
GGGguagggg,	AAGguaguga,	GAGguuguug,	CAGguugguu,	AAAguaagcc,
ACAgugagug,	UGGgugugau,	CCCguaacua,	AAGguguugc,	AAAgcuggug,
GAGguauagu,	ACGguaagag,	AUGguacggu,	GAGgccaguu,	GAGguaugcg,
UCGguggggag,	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,	CGGguaaaau,	CAGguaacgg,
AGAgugugua,	ACAguaaguu,	GAUguaauuu,	GAGguagggg,	UUGgcaagug,
AAAgugagga,	AAGguagugc,	AGAguaauuc,	GGAguaaaau,	GUGguaccca,
CAGguauugc,	GAUgugaggg,	CAAguaaauc,	CAGgugucuc,	AAGguaacag,
UUGguaaaaag,	CAGguaucau,	ACGgugagac,	CUGguaugac,	CAGguucacu,
GAGgugauca,	AGUguaaguc,	AACguaagua,	AAAgugagug,	GAGguacagg,
CAAguaauga,	GAUguaagga,	UCAguucccc,	GCGguaagga,	UAGguacuaa,
AAGgugaaag,	ACUguaagug,	UGGguaugug,	AUGguaacag,	CAGguagggg,
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,	UGGguaaaau,	UGUguaggug,
UGUgugagcc,	CUGguaauau,	AAAguauguu,	UGUguaagaa,	CUAgugagaa,
AGGguagguc,	AAGguggggug,	UCGguaagug,	AGUguaaaau,	GAUguaagug,
AAGguuagug,	UAGguaagca,	CAAgugagaa,	AGUguaagua,	CAGgugaauuc,
UGGgugagac,	AAGguagggc,	CUGguuugug,	GCGguagggc,	GAGguaaucc,

AUUguaaaua, CUGgugaaua, AAGguuuaaa, CCUguacugu, GCGgugagcg,
 AAGguaaucc, UAUgugagua, CCCgugagug, CAGgugcaga, CAGgucaguu,
 CAGguaggcu, AAAGuaagug, UAGguugguc, CAGguugccu, AAGguaugga,
 GGUguggacg, AAAGugagaa, AGGgugagag, GAUguggcau, UCGguaaggu,
 GAGgugcguc, CGGgugaguc, AAGguacggg, GAGguucuu, AAGgugcuug,
 UAGguaugua, AUGgucagca, CGGguacuca, AGGgugagga, AUCgugagua,
 UCAGuaagua, UAGguaaua, AAGguaauug, GAAgucagug, CAGguacaaa,
 AAAGuaauuc, AGCgugagcg, CCGgcuggug, AGUguaauuu, UGAgccacuc,
 GGGgucugua, AUGgcauguc, CGGguaaaga, AGGguagcau, CGGguaaggag,
 GAGguucgug, UAGguuauuc, 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, AAUGuaaggua,
 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,
 AAAGuaaagu, CAUGugagug, AGAGuauguc, GCGguaugac, CGGgugaguu,
 CCGguaauuu, GAGguagaac, UAGguaugaa, CAGgcgcgug, CAAguaaguc,
 AGUguaagau, AAGguucuc, CCAGuaagua, GAGguagcag, CAGgucuguu,
 CAGguacaau, CCGguaaaga, UAGgugcugu, 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, AUGgugaaua, CGAgugugua,
 CAGguuggug, AGCgcaagua, UGGguacguu, GAGguaauug, AGUguacaua,
 AUGguaagua, ACAguagguu, AAGgugagag, UUGgugaagu, AAAGuaugua,
 UGGguaagga, UAGgugssuu, и CCUgugggug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и
 последовательности сайтов сплайсинга (например,
 последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают UCCguaaguu,
 GUGguaaascg, CGGgugcggu, CAUGuacuu, AGAGuaaagg, CGCgugagua,
 AGAgugggca, AGAGuaagcc, AGAGuaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa,
 UGAGuaagac, AGAGuuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau,

CAGgucccuc,	AGAguaaugg,	GAGgucuaag,	AGAguaagagu,	AUGgucagua,
GAGgccuggg,	AAGguguggc,	AGAgugaucu,	AAGguaucca,	UUCguaagua,
UAGgugggug,	GCCgugaacg,	GAGguugugg,	UAUguaugca,	UGUguaacaa,
AGGguaauuag,	UGAguaauauc,	AGAguuugug,	GAGgucgcug,	GAGgucaucg,
ACGguaaagc,	UGAguacuug,	CGAgucgccg,	CUGguacguc,	AGGguaauugc,
GAAgugaaug,	CAGaugaguc,	UGGguaauugg,	UGAguaaaga,	GUGguuccug,
UGAgcaagua,	UAUguaagag,	AAGgucuugc,	AAAgcaugug,	AGAguaacagu,
GUGguaaucc,	CAGguaagagg,	AAGguacaac,	UGGgcagcau,	CCGgucauca,
CCGguuugua,	UGAguaaagg,	GAAguaugua,	GGGguagcuc,	GCUguacaua,
CUGgucucuu,	GUGguaaaug,	AUCguaagug,	GAGgcaugua,	AAGgucucucc,
UGGgugcggu,	UGUguagguu,	GAAgugagca,	GGUguaauuu,	CUGgugaaau,
AUCguaaguc,	AGAguaaucc,	GGAguaagguc,	GAGguaccaa,	CUUguaggug,
AAGguaauaag,	AGAguuggua,	AUGguuugug,	UGGgucagau,	AGAguaaggac,
AGAguaagugu,	AGAguaaggag,	CAGgucucua,	AAGguggaug,	UGGguaucaa,
GAUguaugga,	AAGguguuuc,	GCAguguaaa,	UUAguaugua,	UCUguaugca,
AAUguaaaaau,	AGAguaaaaau,	GGGguacuui,	GAAguuugau,	AAAguaagauu,
UGUguagagu,	UGGguaagcg,	CGGguucagg,	AGGguacgac,	UCGguaagaa,
AGGguuggca,	AAAguaacagu,	UAGguuaagg,	AUGguaaugu,	GUGguuuuac,
AGAguaacaa,	AAGguaagccc,	GCGgugaggc,	AUGguucagc,	AAGguacuua,
AAGguccgug,	UAGguaagcg,	AUGguaccuu,	GCCguggugg,	CUGgugcguc,
CAGguggaaa,	AAAgucugua,	GAGguaaccc,	AGAguauggg,	UAUgccccug,
AAGgugccag,	ACGgugcggc,	AGGguacuga,	AGAguaagcg,	CUGgcaaggg,
CCAgugugug,	GAGguaagacg,	CGGgugcggg,	GAUguaagcu,	AUUguaauua,
UGCgugagug,	CUGgucuaua,	GAGgugcuag,	GAGgugccau,	CAGguacguc,
GAGguucagc,	AACguaagaa,	AGAguaaguac,	AAGguaacgg,	UAGgugugac,
CCGguaauag,	CAGguaccag,	UUUguaauug,	AAUguacgaa,	CAGguaauga,
AUCgucaagg,	CUGguaaug,	GGGgugcagu,	AGUgugagaa,	GGGguuuuau,
CCUguccccu,	AUUgugaagu,	AAGguaaacg,	UACgucgugg,	AAGgugccau,
GGGgucccg,	UAUguauggu,	CGGguaauua,	CGGguacucc,	CAGgugacuu,
AGUguggguu,	AGAguauggc,	AAGgccaaca,	AAAgcaagua,	UCAguaagguc,
GUGguggcg,	CAUguauccu,	UCGgugagcc,	AUAgugggu,	AAUguuagcu,
AUGgugaaug,	CGGguaaugu,	UCUguaggug,	CCGgugaggc,	UGAguccacu,
CUAguaagag,	CGGguggggc,	CGAguaagca,	UGUgccaauu,	UCGguaagcc,
UAUguaggug,	UUGguggggc,	GAGgcugggc,	AGAguaacuu,	ACGguaagguc,
CAGgcccaga,	CCGguggguu,	AAGgugacgg,	GGGguacagc,	CAUguaaguc,
AUUgugagaa,	UGUguaagga,	UUUguaagau,	AGGgucauuu,	UGGguuuguu,
CGAguaagcc,	GUGgugugua,	AUGguaauac,	UGGguacgua,	AAAguaagagu,
UCGguaacug,	AGAguaauga,	AUGguggguc,	AGAguaauau,	CAGguacugg,
UAGgucaguu,	GCGguaagaga,	AAGgugaugg,	ACAguauguu,	GAUguacguc,
UAGguuucuc,	GAGgcauggg,	AUAgcuaagu,	GUAgucugua,	AAGgugaacg,

GUGguggucg,	GAGguugauc,	UGAguggguu,	ACUguacgug,	CUGgugacug,
CAAguaaagc,	GAGguaccca,	AACguaacuu,	CAGguuacua,	AGAguuaguc,
UGGgcacguc,	AGUguauggu,	AAGguugcaa,	CAGguuguua,	AAGgcauccc,
GAUguaaggc,	AGGguacggg,	GAGgucaaag,	CAAgugagcg,	AGAguaaucu,
UCGguagcug,	AAAguaaguag,	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,	CAAguaauaca,	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,
AGAguaaaaua,	AGGgugaagg,	CUGguagauu,	GAGguucagg,	AGGgucuuca,
CUGguaaccu,	ACAguacuga,	AGAguggguc,	AUGguaugag,	AAGguuauau,
AGAguaauagu,	AAAguaugaa,	UAGguggcua,	ACCguauggg,	AAAguaauau,
UUUguauggc,	GGGgucgcgu,	GUGguggguu,	CAGguuugac,	GGAguaggcg,
GAGguacccu,	AUGgugugca,	GUGguuggug,	AAAguaugcu,	UAAguuacau,
ACAguaugag,	GGAguauguu,	UUUgugagaa,	AAUgugcggu,	CAGguagagu,
AUGguguuaa,	CAUgugcguc,	AUAguuggau,	GAGguacgua,	GUUgugagaa,
CAAguacauc,	GAGguaguuu,	ACUguacaga,	CCGguuguga,	UGGgucagug,
GUAguaagaa,	GACguacuuu,	AGAgucaguc,	UAGguuaguu,	AGGgcagcag,
AAGguccuac,	AAUguaauug,	CAGgugcggg,	CUGguaaugg,	CAAguagccc,
GAAgucaguu,	ACAguaauug,	UUAguuagua,	CCUguaauuu,	AUCguaagaa,
CCAgugagca,	GAAguaaggc,	UGAgugggua,	UCAgugguag,	UCUguacagg,
CGAgugagug,	UCCguaugug,	CAUgccguuu,	AAAgugacuu,	AGAguaggca,
GAAguaagag,	CAGgcagguu,	UUGguagagc,	AAGguggaaa,	GAGgcagguc,
AUGguacgac,	AGGguaggaa,	AGGguaggua,	UUGguaaggu,	AUGguacaga,
CAGguagagc,	UAGguaaggu,	GGGguuagag,	AAGguaucua,	GAGguagccc,
CAGgugccuc,	GCAguaagag,	ACGguagagu,	UGGguaaugg,	CUGgucaguu,
GUGguacauu,	AAAguagguu,	AAGgccaaaga,	CGGguggggca,	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,	GGAguaaguaa,	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,	AGGguggcgug,	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,	CUGguaaggaa,
UAUguaaacu,	AAUguaauuu,	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,	GGGguaaaau,	UCAgugagga,
AGAguacguu,	GAGgucguca,	UAGguuugau,	CAUguaaacc,	AAGguggcac,
CAGguagaug,	AACguaaaaag,	UAGgucucug,	AUAguaggug,	UAGgcaagag,
UAGgcacggc,	AAGgucuuca,	CCAguaugcu,	CAAgugaguu,	CAGgucucua,
CAGguuacau,	GGAgugagca,	AGAguacgca,	CUGguguugg,	AAGguacuca,
CUAguaaggg,	AGAguaaaaag,	AAGguaacga,	CUGguccccc,	UAAguauggg,

GAGgucgagc,	UUGguauaua,	AAAgucaagg,	AAGgucuagg,	CGAguagguc,
AGGguucguu,	GAGgcaggcc,	CUAguauuac,	ACGguaugug,	UAGgugguuc,
AGAguaauaac,	UUGgugcguc,	ACCguuaucu,	CCAgugauga,	GAAguaugca,
GAAguauggc,	CCGguaggac,	AAUguaagca,	AGAguaauug,	AGGguugguu,
GUGguaggag,	AAGgcaguuu,	CAAguaagcc,	CUGgcaagua,	CAGgcaugau,
AGGguaauug,	GGGguaaccu,	AAAguaacua,	UAGgucugcc,	ACGguaugaa,
AGUguauggg,	UGGguuggca,	UAGguaaacu,	AGAgugggua,	AGAguaauug,
AGUguaggaa,	CUUguacgua,	GAUgugagau,	CAGgcagcca,	AAGgucacug,
AAGgucugac,	UAGguuccuu,	CUGgugcuuu,	UGAguuggug,	UUGguggggau,
UGAguagggg,	UCGgugaggu,	AAAguaaaga,	AAGgcaaguc,	CGGguaaagc,
AAAguuaguu,	UUAguaagca,	GAGgucacau,	UAAgugguau,	UAGgugcuuu,
GGAguaggca,	UGAguaagga,	CAGguggagc,	GAUguagaag,	AAUgccugcc,
AUGguaaggc,	UGGguaauau,	CUGguaccuc,	CACgugagcc,	UGAguuugug,
CCGguagugu,	AAAgugacaa,	GAAguggguu,	CAGgugcagc,	GAGguggggcc,
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,	AGAguaauuc,	AGAguucagc,
AUGgugaagu,	UAGgugaucc,	GGAguaagau,	UAGguaccaa,	AGAguugguc,
GAAgugagac,	AUCguagguu,	GAGguacgcu,	ACGguaaggg,	CAGgcauguc,
UUAguaagau,	UGAguagguu,	AGGguacgaa,	ACGguauguu,	AGGguacugu,
UUGguaugga,	UAAguaacug,	GCGgucagcc,	UUUgugaguc,	GUGgucagug,
CUGgucugua,	GAGguucuuu,	AUGguacuga,	AAUgugcuuu,	AGGguggcgcu,
CCGgcaggaa,	CAUguggguc,	UUGguuuguu,	CAGguucugu,	ACGguaagcg,
CUGgucagua,	UCAguaggcu,	UGAguaggac,	CAGguuuuua,	GAGguguccc,
AGGguggguu,	GUGgugagac,	CACguaggga,	GUGguauuuu,	GAGauauccu,
AAGgugaaca,	UAAguagggc,	CUGgugcggg,	CUGgucaaua,	AGAguaaaaa,
AAGgugcagu,	CGGguaagca,	AAAgugagcc,	AUGguaauca,	GCAguacgug,
AUGguacaug,	AAGguuaaga,	CGGguaaaug,	GAGguucgca,	GAGgcucugg,
AUGguggggac,	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,	AGGguaaaaag,	CAGgcugggu,
GAAgucuuca,	AAGgcaaaaa,	GUAguaaaau,	CUAgugagag,	GAAguuucug,

CCUguacgua, GAGgugcgcg, AAGguguaaa, CCAguauguu, CCGgucagcu,
 AUGguuccug, CAAguuaaaau, AGAguaggcu, AUGgugggca, GGAguagac,
 AGGgucacga, UAGgugauau, GAAguaaguc, CGGguaagau, CAAguagcua,
 UGAuaaaaau, GUCguacgug, AUGguacgua, CAGgucucgg, GAGgcauguc,
 AGAgugggau, GUGguuagag, UGGgugguga, AAGguuaaac, CUUguuagcu,
 AAAguaggaa, UAGguuguau, AGGgugcgcc, AAGgugggcu, UAAguaucug,
 AAGguaacgu, AUGguggggc, CAAguacacg, GGCguaagug, AUAguaaggac,
 AGAgugaggu, UUUguaaaaa, GAAguuugua, CUAguaaucu, AAGguuuuaa,
 GAGgugcguu, UAGgcgagua, ACCgugagua, CAGgucgccg, AUGguacugg,
 UGAguucagu, AAUguguggu, UCCguugguu, CAGgucagag, CAGgucucca,
 UAGguagacu, CAAguuaagg, GAGgugugcg, GAAgcugccc, CGAguacgug,
 CGGguaggua, UUGguauuga, AUUguaugau, UUGguaugaa, GAGgugguca,
 GCUguaugaa, CAGguguugc, CAGguaaaac, AUAguaaggu, CUGguuagag,
 AGCgugugag, AAGguuaucu, CACgugagua, AGGgucagua, GAGguauaaau,
 CAGguuaauu, AGGguggacu, AUUguaaauuc, UUUguggguu, AUGguacgug,
 AAGguguucc, CAGgugacgc, GAGguacuaa, ACAguucagu, GAGgucacgg,
 CAAguaaggc, AAGguuuggg, AAAgugggcu, GCGguucuuu, GAGguggagc,
 UGAguacagug, CAGgucaagg, AGUguaagcu, GAGgcagaaa, AAGgucacac,
 GAAguagguu, GUCguaaguu, AGAguaugca, CCUgugcaaa, ACGgugaaaa,
 CAGguacgaa, CAUgugagga, AGCgugagua, GGUguguagg, AACgugagcu,
 GAGgugaacu, AGAguucagu, AACgugugua, CAGguugugg, AAGguacuag,
 UCAgugaaaa, AAUgucuggu, ACGguaaaau, CUGguguaag, GAGgugcgaa,
 AGGguuucuc, CAGguagccc, AUUguauugg, AUGguacuua, GAGgcccgc,
 UCGguaagac, CGGgcuguag, UAUgugugug, UAGguagaaa, GUGgucuuu,
 UAGgugaaag, ACUguaaauuc, GCAguacagg, UCGgugaguc, UAUguaggga,
 AUGguauguc, GUGgugugug, CUGgugaccu, AAUgugaaua, UAGgucucac,
 GAGguuaauu, UGAguaggcu, CGGgcacgua, GCAguaaaau, CCGgugagag,
 UAAguugguc, CCGgugagcc, AAGguuguca, CUGguauuuu, GGGguauggg,
 AAAgucagua, UUUguaugua, UAAguacugc, CAGguaccaaa, GAAguucaga,
 AUGgugcggu, GUGgugaggu, UGAguagcc, UAUguaaggg, GUGguggaaa,
 GAGgugauug, GGAguuugua, AAGgucacga, GUGguagagg, UAAguauauc,
 AAGgugucca, UAUgugguau, GAGguacaa, AAGguggggg, GGAguaggug, и
 UAGguagacu.

В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAC. В некоторых

[illegible]

[illegible]

[illegible]

сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит AGAquaaggg.

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

сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с метаболическим заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с респираторным состоянием, заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с почечным заболеванием или нарушением со стороны почек. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с инфекционным заболеванием.

В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с нарушением, представляющим собой задержку умственного развития. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с мутацией в гене SETD5. В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с иммунодефицитным нарушением. В одном варианте осуществления генная последовательность и последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с мутацией в гене GATA2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), описанное в данном документе, взаимодействует (например, связывается) с компонентом комплекса, обеспечивающего сплайсинг (например, нуклеиновой кислотой (например, РНК) или белком). В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, выбран из 9G8, hnRNP A1, 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 I, hnRNP J, hnRNP K, hnRNP L, hnRNP M, hnRNP N, hnRNP O, hnRNP P, hnRNP Q, hnRNP R, hnRNP S, hnRNP T, hnRNP U, Hu, HUR, hnRNP I, hnRNP K, регулирующий сплайсинг белок типа KH (KSRP), hnRNP L, LUC7L, hnRNP M, mBBP, muscleblind-подобный белок (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, белок, связывающий полипиримидиновый тракт (PTB), белок PRP (например, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), белки комплекса PRP19, RBM42, hnRNP R, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, комплекс SF3A, комплекс SF3B, SFRS10, белок Sm (такой как B, D1,

D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, белок SR, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, hnRNP U, snRNP 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*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRPDL*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3* и *FMR1*.

В одном аспекте соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и композиции на их основе могут модулировать (например, обеспечивать повышение или понижение) событие сплайсинга последовательности нуклеиновой кислоты-мишени (например, ДНК, РНК или pre-mRNA), например нуклеиновой кислоты, кодирующей ген, описанный в данном документе, или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, описанный в данном документе, или нуклеиновой кислоты, содержащей сайт сплайсинга, описанный в данном документе. В одном варианте

осуществления событие сплайсинга представляет собой событие альтернативного сплайсинга.

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

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

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

фармацевтической композиции на его основе.

В определенных вариантах осуществления субъект, поддающийся лечению, представляет собой млекопитающее. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашнее животное, такое как собака, кошка, корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное-компаньон, такое как собака или кошка. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашний скот, такой как корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное, живущее в зоопарке. В другом варианте осуществления субъектом является лабораторное животное, такое как грызун, собака или отличный от человека примат. В определенных вариантах осуществления субъектом является отличное от человека трансгенное животное, такое как трансгенная мышь или трансгенная свинья.

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

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или предупреждению с применением соединений формулы (I), представляет собой рак. Применяемый в данном документе термин "рак" относится к злокачественному новообразованию (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Все типы видов рака, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Иллюстративные виды рака включают без ограничения нейрому слухового нерва; аденокарциному; рак надпочечной железы; рак анального канала; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммапатию; рак желчного протока (например, холангиокарциному); рак мочевого

пузыря; рак груди (например, аденокарциному груди, папиллярную карциному груди, рак молочной железы, медуллярную карциному груди); рак головного мозга (например, менингиому, виды глиобластомы, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронха; карциноидная опухоль; рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки); хориокарциному; хордому; краниофарингиому; колоректальный рак (например, рак толстой кишки, ректальный рак, колоректальную аденокарциному); рак соединительной ткани; эпителиальную карциному; эпендимому; эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому); рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки); рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта); саркому Юинга; рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому); семейную гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; рак желудка (например, аденокарциному желудка); гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); герминогенный рак; рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)); виды рака гемопоэтической системы (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) 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), фолликулярная лимфома, хронический лимфоцитарный 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 маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмацитарная лимфома (т. е., макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммуобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из клеток-

предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточная NHL, такая как Т-лимфобластная/-ый лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, фунгоидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома из внеузловых клеток-натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита и анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одного или нескольких лейкозов/лимфом, описанных выше; и множественную миелому (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); гемангиобластому; рак подглоточника; воспалительные миофибробластные опухоли; иммуноцитарный амилоидоз; рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечноклеточную карциному); рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому); рак легкого (например, бронхогенную карциному, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого); лейомиосаркому (LMS); мастоцитоз (например, системный мастоцитоз); рак мышцы; миелодиспластический синдром (MDS); мезотелиому; миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); нейробластому; нейрофибромому (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз); нейроэндокринный рак (например, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NET), карциноидную опухоль); остеосаркому (например, рак кости); рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника); папиллярную аденокарциному; рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), опухоли из островковых клеток); рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки); пинеалому; примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT); новообразование из плазматических клеток; паранеопластические синдромы; внутриэпителиальные новообразования; рак предстательной железы

(например, аденокарциному предстательной железы); ректальный рак; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)); рак тонкого кишечника (например, рак аппендикса); саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзная гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), холандросаркому, фибросаркому, миксосаркому); карциному сальной железы; рак тонкой кишки; карциному потовой железы; синовиому; рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка); рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы (PTC), медуллярный рак щитовидной железы); рак уретры; рак влагалища и рак вульвы (например, заболевание Педжета вульвы).

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

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

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

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой неврологическое заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или

композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения неврологического заболевания, нарушения или состояния. Неврологическое заболевание, нарушение или состояние могут предусматривать нейродегенеративное заболевание, психическое расстройство или скелетно-мышечное заболевание. Неврологическое заболевание дополнительно может включать болезнь экспансии повторов, например, которая может характеризоваться экспансией последовательности нуклеиновой кислоты в геноме. Например, болезнь экспансии повторов включает миотоническую дистрофию, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь экспансии тринуклеотидных повторов или нарушение, связанное с полиглутаминовым повтором (например, атаксия, синдром ломкой X-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 аутистического спектра), болезнь телец Леви, болезнь диффузных телец Леви (DLBD), деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), прогрессирующий бульбарный паралич (PBP), псевдобульбарный паралич, спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA), первичный латеральный склероз, болезнь Пика, первичную прогрессирующую афазию, кортикобазальную деменцию, болезнь Паркинсона, синдром Дауна, множественную системную атрофию, спинальную мышечную атрофию (SMA), прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию (например, болезнь Кеннеди), постполиомиелитный синдром (PPS), спиноцеребеллярную атаксию, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PANK), дегенеративное заболевание спинного мозга/дегенеративные заболевания двигательных нейронов, нарушение верхнего двигательного нейрона, нарушение нижнего двигательного нейрона, синдром Галлервордена-Шпатца, инфаркт головного мозга, травму головного мозга, хроническую травматическую энцефалопатию, транзиторную ишемическую атаку, болезнь Литико-Бодига (амиотрофический латеральный склероз-паркинсонизм-деменция), комплекс гуам-

паркинсонизм-деменция, гиппокампальный склероз, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Александра, 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, фатальную семейную бессонницу), острые повреждения головного мозга (например, инсульт, повреждение головы), аутизм, болезнь Мачадо-Джозефа или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает атаксию Фридрейха или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает болезнь Хантингтона. Все типы неврологических заболеваний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой аутоиммунное нарушение или иммунодефицитное нарушение. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания, нарушения или состояния или иммунодефицитного заболевания, нарушения или состояния. Иллюстративные аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания, нарушения и состояния включают артрит (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагру), болезнь Шагаса, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, болезнь Кавасаки, анкилозирующий спондилит, IgA-нефропатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, инфекционный колит, неуточненный колит, интерстициальный цистит, волчанку (например, системную красную волчанку, дискоидную волчанку,

волчанку, индуцированную лекарственным средством, неонатальную волчанку), смешанное заболевание соединительной ткани, ограниченную склеродермию, рассеянный склероз, тяжелую миастению, нарколепсию, нейромитонию, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, рецидивирующий полихондрит, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, васкулит, витилиго, нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопению и комплекс *Mycobacterium avium*/дефицит дендритных клеток, моноцитов, В- и NK-лимфоцитов; наследственный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз), нейтропению, апластическую анемию и гранулематоз Вегенера. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное или иммунодефицитное нарушение предусматривает хронический кожно-слизистый кандидоз. Все типы аутоиммунных нарушений и иммунодефицитных нарушений, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой сердечно-сосудистое состояние. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, нарушения или состояния. Сердечно-сосудистое заболевание, нарушение или состояние может включать состояние, связанное с сердечной или сосудистой системой, как, например, артерии, вены или кровь. Иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания, нарушения или состояния включают ангину, виды аритмии (атриальную, или вентрикулярную, или обе), сердечную недостаточность, артериосклероз, атерому, атеросклероз, гипертрофию сердца, аневризму сердца или сосудов, дисфункцию кардиомиоцитов, обструктивную болезнь сонной артерии, повреждение эндотелия после 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 (PAOD), реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани, рестеноз, инсульт, тромбоз, транзиторную ишемическую атаку (TIA), окклюзию сосуда, васкулит и сужение сосудов. Все типы сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

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

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

применяют для предупреждения или лечения респираторного заболевания, нарушения или состояния. Респираторное заболевание, нарушение или состояние могут предусматривать нарушение или состояние, связанное с любой частью респираторной системы, как, например, легкие, альвеолы, трахея, бронхи, носовые проходы или нос. Иллюстративные респираторные заболевания, нарушения или состояния включают астму, виды аллергии, бронхит, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), рак легкого, кислородную токсичность, эмфизему, хронический бронхит и синдром острой дыхательной недостаточности. Все типы респираторных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

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

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

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

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, связанное с гаплонедостаточностью. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения заболевания, нарушения или состояния, связанных с гаплонедостаточностью. Заболевание, нарушение или состояние, связанные с гаплонедостаточностью, могут относиться к моногенному заболеванию, при котором аллель гена, поражен мутацией с утратой функции, например, поражен мутацией с полной утратой функции. В одном варианте осуществления поражение мутацией с утратой функции присутствует при аутосомно-доминантной схеме наследования или получено вследствие спорадического события. В одном варианте осуществления снижение функции продукта гена из-за измененного аллеля способствует развитию фенотипа болезни несмотря на оставшийся функциональный аллель (т. е. указанное характеризуется

гаплонедостаточностью по отношению к гену, представляющему интерес). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) обеспечивает повышение экспрессии генного локуса, характеризующегося гаплонедостаточностью. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) обеспечивает повышение экспрессии одного или обоих аллелей в генном локусе, характеризующемся гаплонедостаточностью. Иллюстративные заболевания, нарушения и состояния, связанные с гаплонедостаточностью, включают синдром Робинова, кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, болезнь Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сириса 2, синдром делеции 1p35 хромосомы, спиноцеребеллярную атаксию 47, глухоту, судорожные припадки, дистонию 9, синдром дефицита GLUT1 1 типа, синдром дефицита GLUT1 2 типа, криогидроцитоз со стоматиновой недостаточностью, базальноклеточную карциному, синдром базальноклеточного невуса, медуллобластому, соматические злокачественные новообразования головного мозга, макулярную дегенерацию, палочко-колбачковую дистрофию, болезнь Дежерина-Сотта, гипомиелинизирующую полиневропатию, синдром Руси-Леви, глаукому, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дефицит гормонов гипофиза, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром подколенного птеригия, синдром Ван дер Вуда, синдром Лойеса-Дитца, синдром Скрабана-Дирдорфа, эритроцитоз, синдром мегалоцефалия-полимикрогирия-полидактилия-гидроцефалия, умственную отсталость, синдром CINCA, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1 типа, наследственный кератознотелит-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 микрокорнея, 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, нейропатию, спастическую параплегию, наследственный миоклонический колоректальный рак у взрослых, гипотиреоз, синдром Куллера-Джонса, голопрозэнцефалию,

миелокатексис, синдром WHIM, синдром Моват-Вилсона, умственную отсталость, нарушение умственного развития, нарушение аутического спектра, эпилепсию, эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, боли, вызванные мигренью, задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение аутического спектра), нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитомению и комплекс *Mycobacterium avium*/дефицит дендритных клеток, моноцитов, 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 с аутосомно-рецессивным заболеванием с остаточной функцией. Иллюстративные аутосомно-рецессивные заболевания с остаточной функцией включают атаксию Фридрейха, болезнь Штаргардта, синдром Ашера, хороидеремию, синдром ломкой X-хромосомы, ахроматопию 3, синдром Гурлера, гемофилию В, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Гоше, X-сцепленный ретиносхизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (болезнь Санфилиппо В), дефицит DDC, буллезную эпидермолизную дистрофию, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию и одонтохондродисплазию.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутосомно-доминантное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически

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

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

Клетка, описанная в данном документе, может представлять собой аномальную клетку. Клетка может находиться *in vitro* или *in vivo*. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку, способную к пролиферации. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой

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

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

Примеры

Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в

данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предусмотренных в данном документе, и их не следует трактовать как каким-либо образом ограничивающие их объем.

Соединения, предусмотренные в данном документе, можно получать из легко доступных исходных материалов с применением модификаций в отношении изложенных ниже конкретных протоколов синтеза, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Следует понимать, что если приведены типичные или предпочтительные условия для способа (т. е. значения температуры, времени реакции, молярные 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, ^1H или ^{13}C), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимое излучение), масс-спектрометрия (MS) или с помощью хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Протонный ЯМР Спектры ^1H ЯМР регистрировали в растворе CDCl_3 в пробирках с внешним диаметром 5 мм (Wildmad) при 24°C и получали на BRUKER AVANCE NEO 400 при 400 МГц для ^1H . Химические сдвиги (δ)

приведены относительно тетраметилсилана (TMS=0,00 ppm) и выражены в ppm.

LC/MS Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (LC/MS) проводили на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Shim-pack XR-ODS (C18, Ø4,6×50 мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=0,05% TFA в воде или CH₃CN; или на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Poroshell HPH-C18 (C18, Ø4,6×50 мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза А: вода/5 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В: 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 одного 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 NH₄HCO₃), 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 9: от 5% В до 35% 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 48% В за 6 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.

Условия 3. Колонка: EP-C18M 10 мкм, 120 Å; подвижная фаза А: вода (1 ммоль/л HCl); 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 mM 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 А: вода (0,1% муравьиная кислота); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент 1: от 3% фазы В вплоть до 18% за 6 мин.

Условия 6. Колонка: X Select CSH OBD 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент 1: от 3% фазы В до 3% за 2 мин.

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

Условия 8. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент 1: от 5% В до 35% В за 8 мин.; градиент 2: от 25% В до 85% В за 8 мин.

Условия 9. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм x 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 3: от 5% В до 45% В за 8 мин.; градиент 4: от 15% В до 45% 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: МТВЕ (0,1% DEA), подвижная фаза В: этанол; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 50% В до 50% В за 18 мин.

Флэш-хроматография с обращенной фазой. Очистку посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой проводили с применением одного из следующих условий.

Условия 1. Колонка, C18; подвижная фаза: MeOH 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.

Общая схема синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением протокола синтеза, проиллюстрированного на показанной ниже иллюстративной схеме.

Схема А.

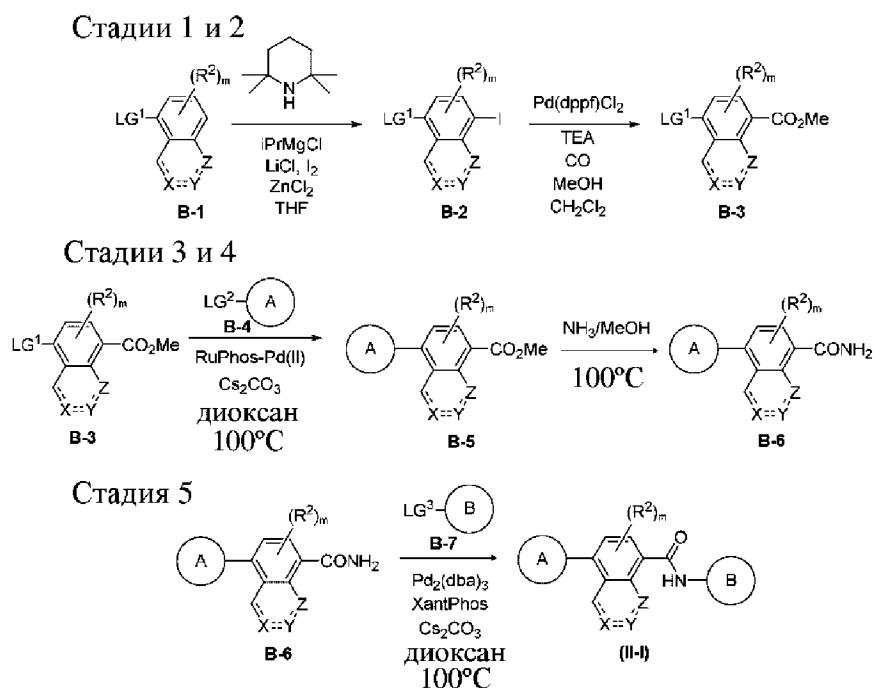


Схема А. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где А, В, X, Y, Z, R² и m являются такими, как определено в данном документе; и каждый из LG¹, LG² и LG³ независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген, -B(OR¹²)₂).

Иллюстративный способ получения соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (I-I), представлен на схеме А. На стадии 1 В-2 получают посредством обработки В-1 смесью 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, хлорида изопропилмагния (iPrMgCl), хлорида лития (LiCl), йода (I₂) и хлорида цинка (ZnCl₂) в тетрагидрофуране (THF) или подобной комбинацией реагентов или растворителей. На стадии 2 В-3 получают посредством инкубирования

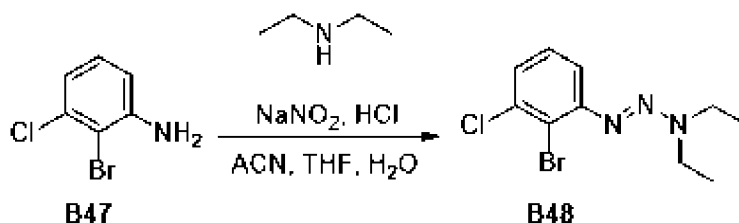
В2 с дихлоридом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), монооксидом углерода (CO) и триэтиламином (TEA) в смеси метанола (MeOH) и дихлорметана (CH_2Cl_2) или подобной смеси растворителей. Можно также применять альтернативные $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 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°C или температуре, достаточной для обеспечения получения В-5. Затем В-5 превращают в В-6 посредством обработки смесью аммиака и метанола при 100°C 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 (I-I). Данную реакцию сочетания можно осуществлять в присутствии трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XantPhos и карбоната цезия или подходящего альтернативного соединения. Стадию 5 можно также проводить с применением альтернативного $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 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°C или температуре, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I-I). Каждый 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 (I) можно проводить посредством любой утвержденной процедуры.

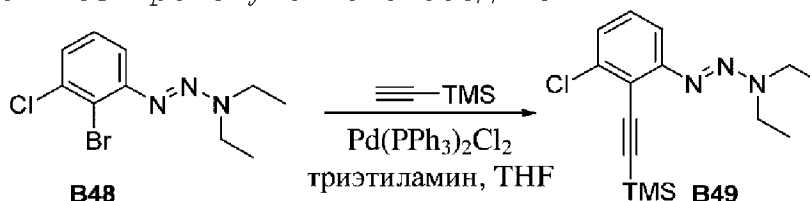
Пример 1. Синтез соединения 100

Синтез промежуточного соединения В48



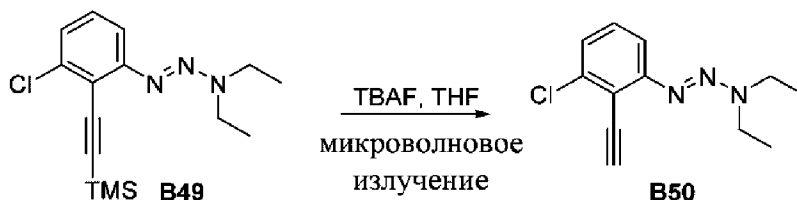
Хлористоводородную кислоту (12 М, 155 мл, 1,86 моль, 8 экв.) и NaNO_2 (32 г, 465 ммоль, 2 экв.) частями добавляли к смеси 2-бром-3-хлоранилина (B47; 48 г, 232 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (240 мл), H_2O (440 мл) и ацетонитриле (300 мл) при -5°C в атмосфере азота в течение 30 мин. В отдельном сосуде смешивали диэтиламин (340 г, 4,65 моль, 20 экв.) в H_2O (1,2 л) и ацетонитриле (1,2 л) при 0°C в атмосфере азота. Два раствора смешивали вместе и перемешивали в течение 1 ч. при 0°C в атмосфере азота. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (2×1 л) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×1 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и при пониженном давлении обеспечивали получение B48. **LCMS** (ES, масса/заряд): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B49



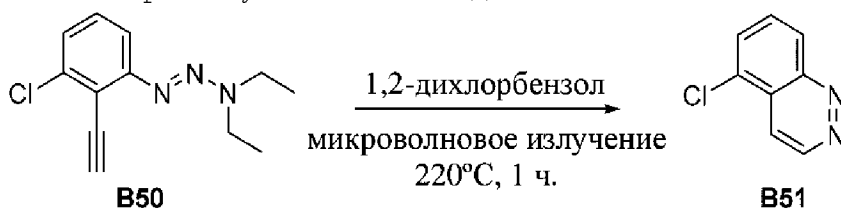
$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8,09 г, 11,528 ммоль, 0,05 экв.) частями добавляли к смеси (1E)-1-(2-бром-3-хлорфенил)-3,3-диэтилтриаз-1-ена (B48; 67 г, 231 ммоль, 1 экв.), триметилсилилацетилен (34 г, 346 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламина (70 г, 692 ммоль, 3 экв.) в тетрагидрофуране (700 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×400 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/петролейный эфир (1:5) с получением (1E)-1-[3-хлор-2-[2-(триметилсилил)этинил]фенил]-3,3-диэтилтриаз-1-ена (B49; 11 г) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B50



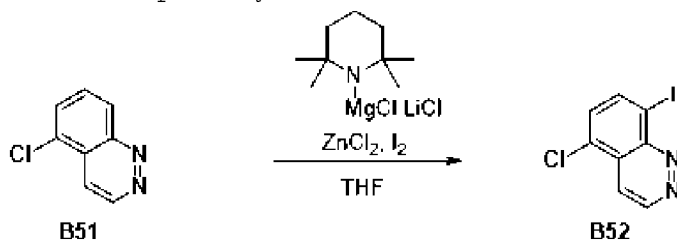
Фторид тетрабутиламмония (ТВАФ; 37,9 мл, 37,9 ммоль, 1,1 экв.) частями добавляли к раствору (1E)-1-[3-хлор-2-[2-(триметилсилил)этинил]фенил]-3,3-диэтилтриаз-1-ена (B49; 10,6 г, 34,43 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (9:1) с получением (1E)-1-(3-хлор-2-этинилфенил)-3,3-диэтилтриаз-1-ена (B50; 5,6 г) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 236 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B51



(1E)-1-(3-Хлор-2-этинилфенил)-3,3-диэтилтриаз-1-ен (B50; 7,8 г, 33,09 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорбензоле (80 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 55 мин. при 220°C в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1) с получением 5-хлорциннолина (B51; 3,8 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 165 [M+H]⁺.

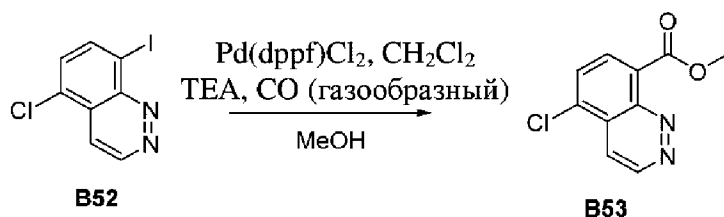
Синтез промежуточного соединения B52



Раствор хлорида цинка (34,7 мл, 24,3 ммоль, 1 экв.) и раствор комплекса на основе хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния и

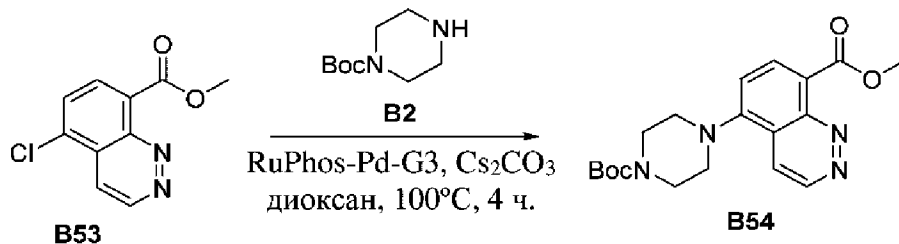
хлорида лития (1 М в тетрагидрофуране, 48,6 мл, 48,6 ммоль, 2 экв.) частями добавляли к раствору 5-хлорциннолина (B51; 4 г, 24,3 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) при 50°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. при 50°C. Затем добавляли раствор йода (12,34 г, 48,6 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 10% раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир (3:1) с получением 5-хлор-8-йодциннолина (B52; 1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B53



Триэтиламин (1,25 г, 12,35 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,17 г, 0,207 ммоль, 0,05 экв.) частями добавляли к раствору 5-хлор-8-йодциннолина (B52; 1,2 г, 4,13 ммоль, 1 экв.) в метаноле (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере монооксида углерода и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 50°C в атмосфере монооксида углерода. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (2:1) с получением метил-5-хлорциннолин-8-карбоксилата (B53; 330 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

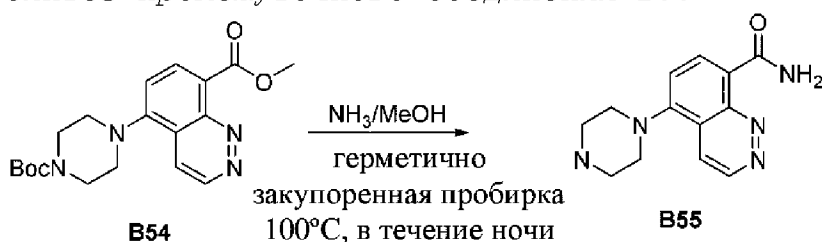
Синтез промежуточного соединения B54



Карбонат цезия (1,4 г, 4,3 ммоль, 3 экв.) и предкатализатор RuPhos 3-го поколения (60,11 мг, 0,072 ммоль, 0,05 экв.) частями

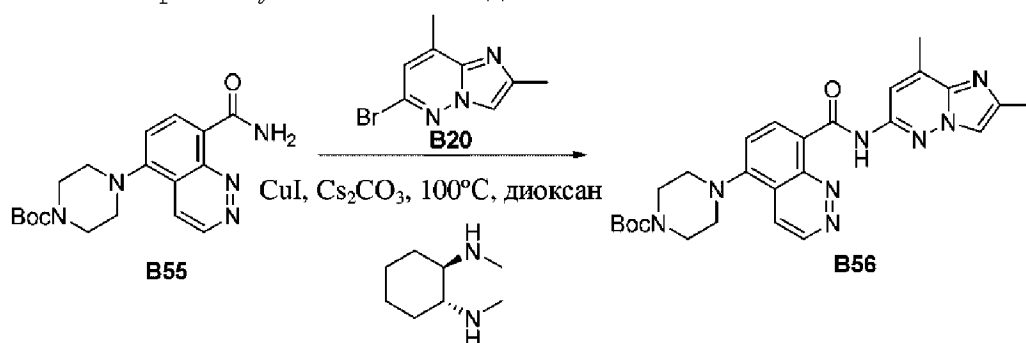
добавляли к смеси метил-5-хлорциннолин-8-карбоксилата (B53; 320 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (B2; 402 мг, 2,16 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (2×2 мл) и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением метил-5-[4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (B54; 420 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 373 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B55



Смесь метил-5-[4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (B54; 420 мг, 1,128 ммоль, 1 экв.) и NH₃ в метаноле (20 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B55; 400 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 358 [M+H]⁺.

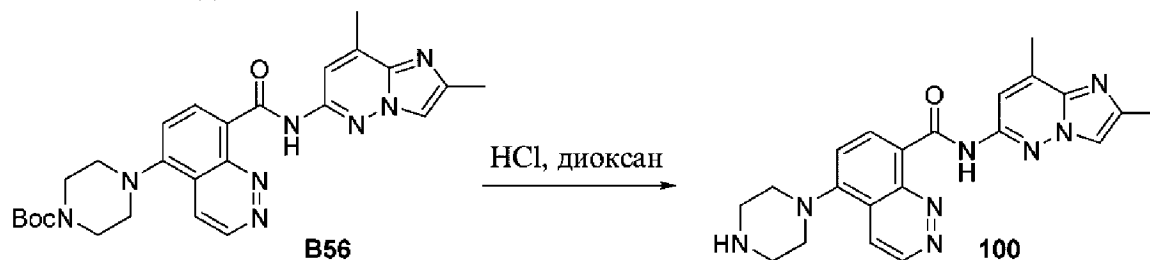
Синтез промежуточного соединения B56



Йодид меди (10,66 мг, 0,056 ммоль, 0,1 экв.), *транс*-N, N-диметилциклогексан-1,2-диамин (15,9 мг, 0,11 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (546,96 мг, 1,679 ммоль, 3 экв.) частями добавляли к смеси *трет*-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B55; 200 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (B20; 189,76 мг, 0,839 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь

перемешивали в течение ночи при 100°C. Осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (2×5 мл). Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (9:7) с получением *трет*-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B56; 170 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 503 [M+H]⁺.

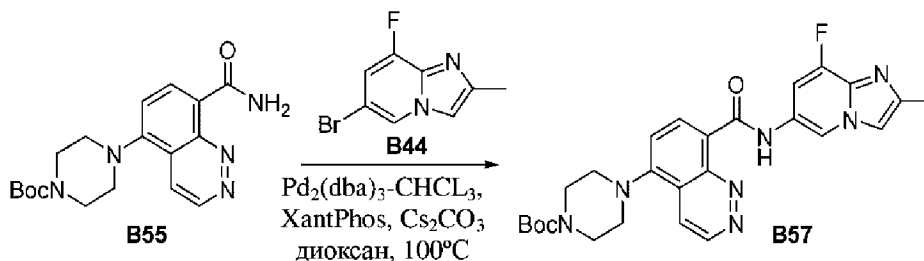
Синтез соединения 100



Смесь N-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (B56; 170 мг, 0,422 ммоль, 1 экв.) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением *трет*-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (соединения 100; 14,4 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,42 (s, 1H), 9,55 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,74 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,46 (d, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,16 (d, *J*=4,5 Гц, 4H), 2,61 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H).

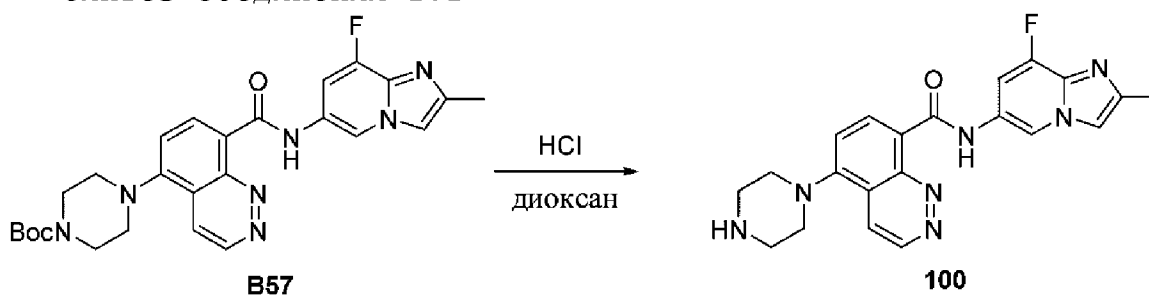
Пример 2. Синтез соединения 101

Синтез промежуточного соединения B57

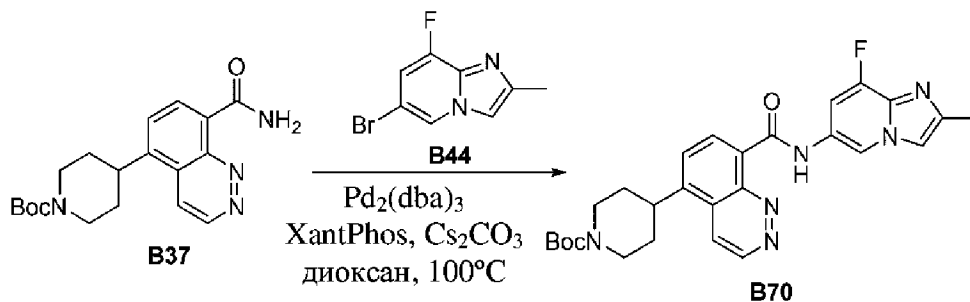


Карбонат цезия (545 мг, 1,68 ммоль, 3 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (28,96 мг, 0,028 ммоль, 0,05 экв.) и XantPhos (32,38 мг, 0,056 ммоль, 0,1 экв.) частями добавляли к смеси *трет*-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B55 из примера 13; 200 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (B44; 192,26 мг, 0,839 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (2×2 мл). Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (9:7) с получением *трет*-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B57; 90 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

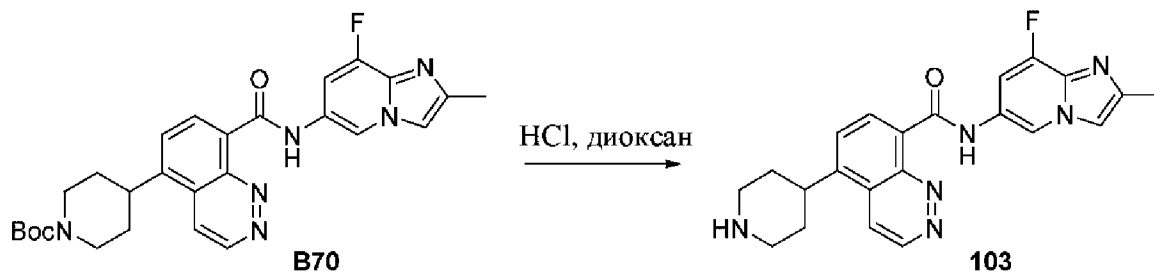
Синтез соединения 101



Смесь *трет*-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B57; 90 мг, 0,178 ммоль, 1 экв.) и HCl в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. в атмосфере азота, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (соединения 101; 24,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,10 (s, 1H), 9,52 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,17-3,12 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,15 (s, 1H).

Пример 3. Синтез соединения 103*Синтез промежуточного соединения В70*

Карбонат цезия (411 мг, 1,26 ммоль) и предкатализатор BrettPhos 3-го поколения (19 мг, 0,021 ммоль) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-([8-карбамоилциннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В37 из примера 9; 150 мг, 0,42 ммоль) и 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (В44; 145 мг) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:4) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В70; 100 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 505 [M+H]⁺.

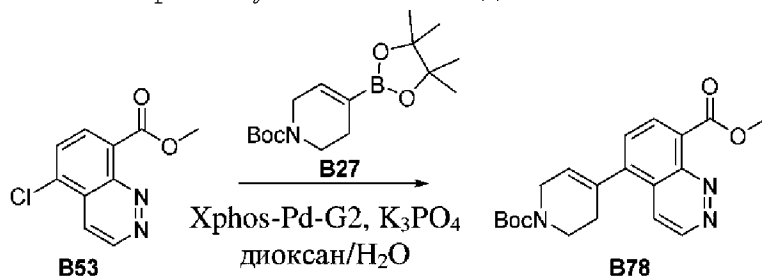
Синтез соединения 117

Смесь трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (В70; 100 мг, 0,2 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 2) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (соединения 103; 12,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 405 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 9,54 (d, J=6,1 Гц, 1H), 9,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,62 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,37 (d,

$J=7,5$ Гц, 1H), 8,00–7,82 (m, 2H), 7,24 (dd, $J=12,4$, 1,7 Гц, 1H), 3,55 (dd, $J=13,3$, 9,9 Гц, 1H), 3,15–3,02 (m, 2H), 2,80 (td, $J=11,9$, 2,4 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,67 (qd, $J=12,0$, 3,8 Гц, 2H).

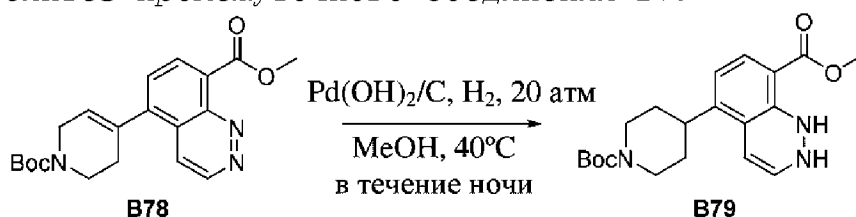
Пример 4. Синтез соединения 113

Синтез промежуточного соединения В78



Фосфат трикалия (1,43 г, 6,74 ммоль) и предкатализатор XPhos 2-го поколения (88,4 мг, 0,11 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-5-хлорциннолин-8-карбоксилата (B53 из примера 13; 500 мг, 2,25 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (B27; 1,39 г, 4,5 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:2) с получением метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]циннолин-8-карбоксилата (B78; 600 мг) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 370 [M+H]⁺.

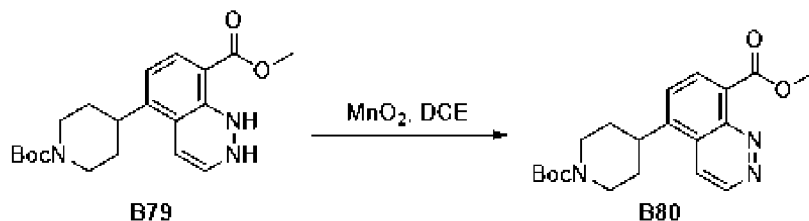
Синтез промежуточного соединения В79



Гидроксид палладия на угле (160 мг, 1,14 ммоль) частями добавляли к раствору метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]циннолин-8-карбоксилата (B78; 600 мг, 1,62 ммоль) в метаноле (6 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере водорода. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали метанолом (2×2 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1,2-дигидроциннолин-8-

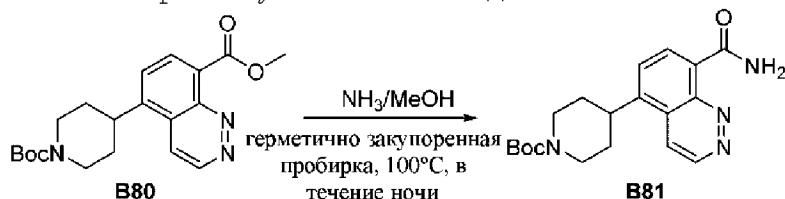
карбоксилата (B79; 500 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 374 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B80



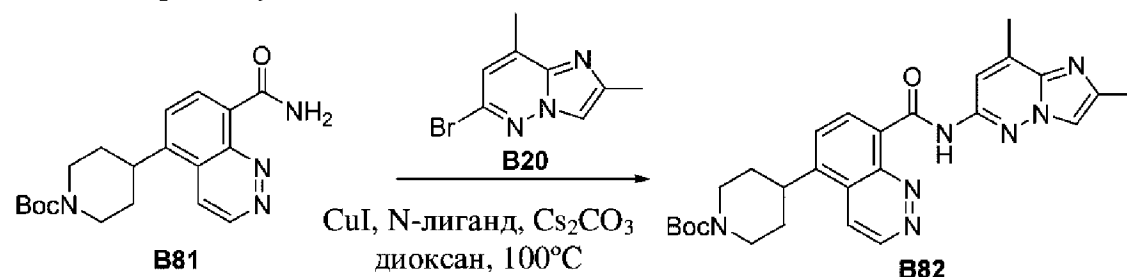
Диоксид марганца (1,16 г, 13,4 ммоль) частями добавляли к раствору метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1,2-дигидроциннолин-8-карбоксилата (B79; 500 мг, 1,34 ммоль) в дихлорэтане (5 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали дихлорэтаном (2×2 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]циннолин-8-карбоксилата (B80; 350 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 372 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B81



Смесь метил-5-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]циннолин-8-карбоксилата (B80; 350 мг, 0,94 ммоль) и аммиака в метаноле (4 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B81; 320 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 357 [M+H]⁺.

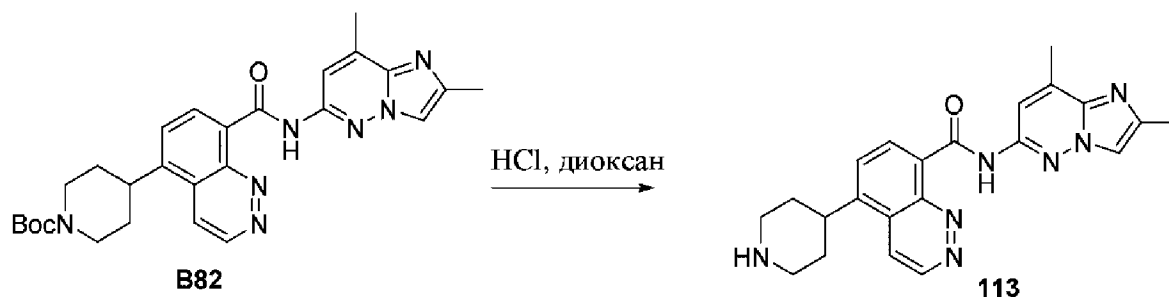
Синтез промежуточного соединения B82



Йодид меди (8 мг, 0,042 ммоль) и N-лиганд частями добавляли к раствору трет-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперидин-1-

карбоксилата (B81; 150 мг, 0,42 ммоль) и 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (B20; 95 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (2:3) с получением трет-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B82; 120 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

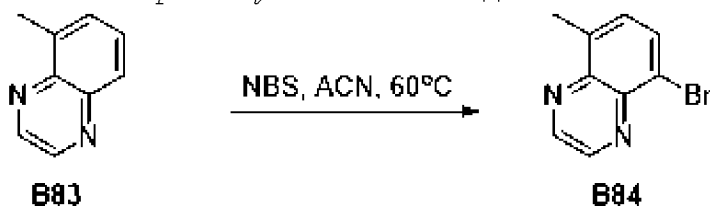
Синтез соединения 113



Смесь трет-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B82; 120 мг, 0,24 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением N-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-5-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (соединения 113; 10,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,24 (s, 1H), 9,59 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,71 (dd, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,02–7,90 (m, 2H), 3,62–3,53 (m, 1H), 3,10 (d, *J*=12,2 Гц, 2H), 2,88–2,76 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,81 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,68 (qd, *J*=12,1, 3,8 Гц, 2H).

Пример 5. Синтез соединения 111

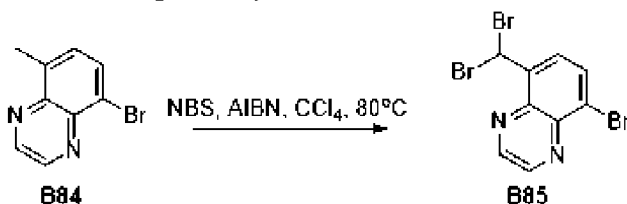
Синтез промежуточного соединения B84



Смесь 5-метилхиноксалина (10 г, 69,4 ммоль) и N-

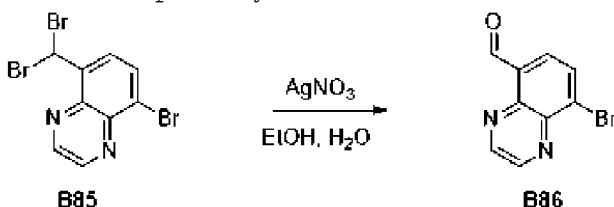
бромсукцинимид (28,4 г, 160 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 60°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 5-бром-8-метилхиноксалина (B84; 7 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 223 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B85



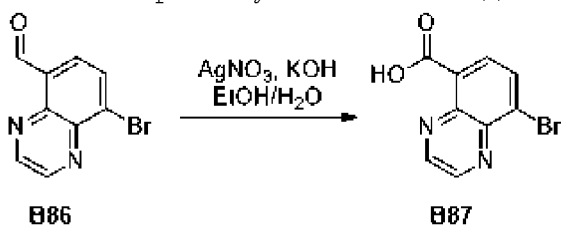
Смесь 5-бром-8-метилхиноксалина (B84; 7 г, 31,4 ммоль), N-бромсукцинимид (22,3 г, 126 ммоль) и азобисизобутиронитрила (0,82 г, 5 ммоль) в тетрахлориде углерода (300 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 5-бром-8-(дибромметил)хиноксалина (B85; 12 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 381 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B86



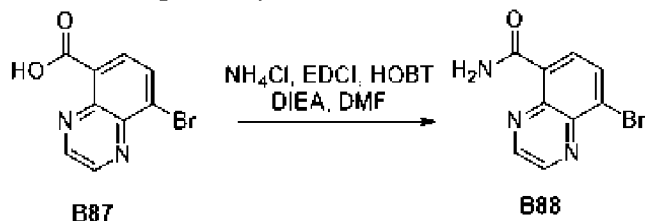
Смесь 5-бром-8-(дибромметил)хиноксалина (B86; 12 г, 31,5 ммоль), и нитрата серебра (21,4 г, 126 ммоль) в этаноле (260 мл) и H₂O (86 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 25°C и затем фильтровали с получением неочищенного 8-бромхиноксалин-5-карбальдегида (B86; 14 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 237 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B87



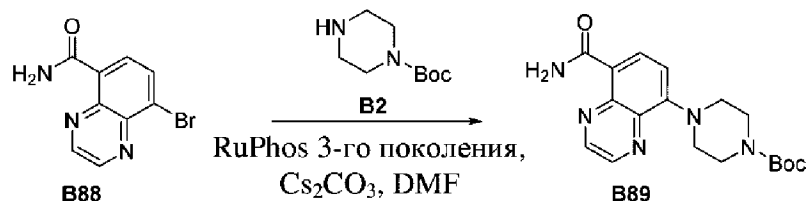
Смесь 8-бромхиноксалин-5-карбальдегида (B86; 7 г, 29,5 ммоль), нитрата серебра (12,2 г, 71,8 ммоль) и гидроксида калия (16,2 г, 289 ммоль) в этаноле и воде перемешивали в течение 2 ч. при 25°C и затем фильтровали и концентрировали с получением 8-бромхиноксалин-5-карбоновой кислоты (B87; 2,1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 253 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B88



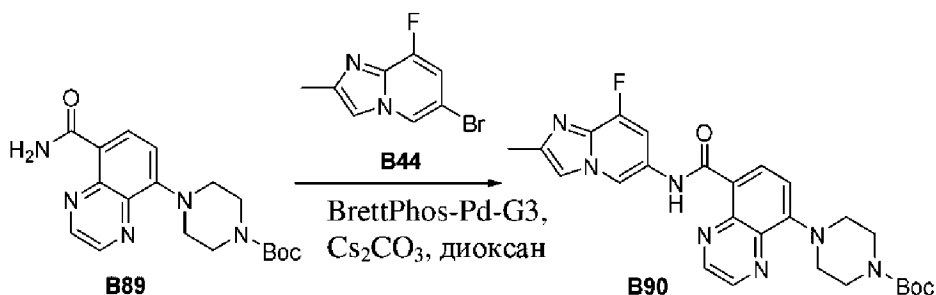
Смесь 8-бромхиноксалин-5-карбоновой кислоты (B87; 1 г, 4 ммоль), хлорида аммония (1,06 г, 19,8 ммоль), гидроксibenзотриазола (0,64 г, 4,74 ммоль), диизопропилэтиламина (1,53 г, 11,9 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (1,14 г, 5,9 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 25°C. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 8-бромхиноксалин-5-карбоксамид (B88; 875 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 252 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B89



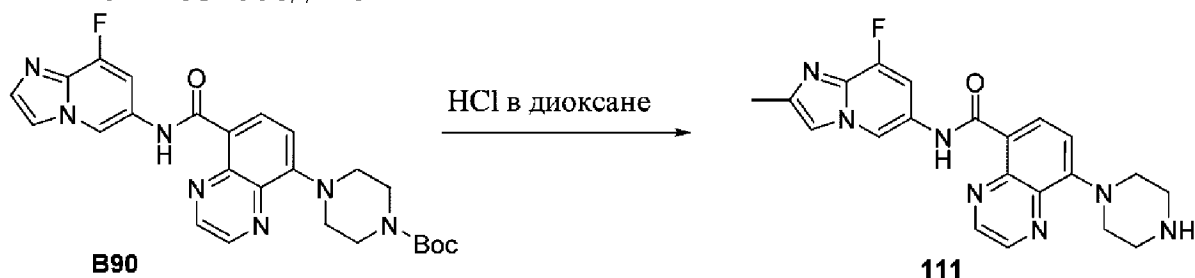
Смесь 8-бромхиноксалин-5-карбоксамид (B88; 500 мг, 2 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (B2; 739 мг, 4 ммоль), предкатализатора RuPhos 3-го поколения (83 мг, 0,1 ммоль) и карбоната цезия (1,94 г, 6 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2) с получением трет-бутил-4-(8-карбамоилхиноксалин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B89; 60 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 358 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B90



Смесь трет-бутил-4-(8-карбамоилхиноксалин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B89; 50 мг, 0,14 ммоль), 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (B44; 48 мг, 1,5 экв.), BrettPhos Pd G3 (12,7 мг, 0,014 ммоль) и карбоната цезия (137 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота. 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 (1:2) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B90; 32 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 506 [M+H]⁺.

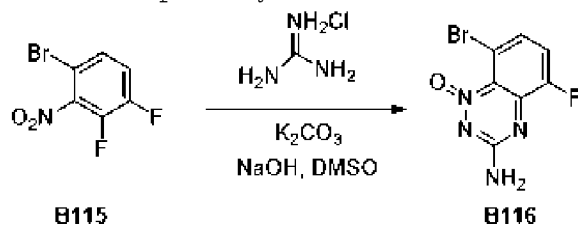
Синтез соединения 111



Смесь трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B90; 25 мг) и HCl в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (соединения 111; 3,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 406 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 12,41 (s, 1H), 9,29 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,12 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=12,5, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,48 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,96 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) 132,202 (s, 1F).

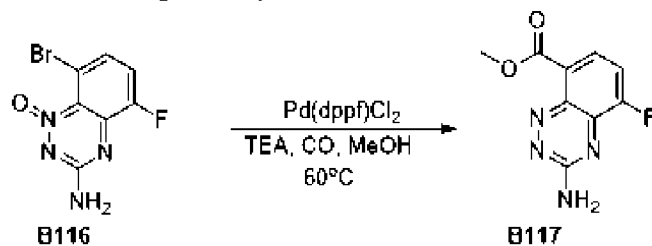
Пример 6. Синтез соединения 110

Синтез промежуточного соединения B116



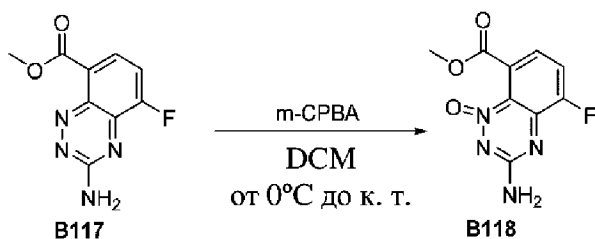
Смесь 1-бром-3,4-дифтор-2-нитробензола (B115; 1,9 г, 8 ммоль) и гуанидина (2,36 г, 40 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (5,5 г, 40 ммоль) и энергично перемешивали при 120°C в течение 30 мин., затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли раствор гидроксида натрия (7,5 н., 16,2 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 60°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли с применением уксусной кислоты (12,6 мл) и воды (65 мл). Осажденные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали водой с получением 3-амино-8-бром-5-фтор-1-лямбда-5,2,4-бензотриазин-1-она (B116; 200 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 259 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B117



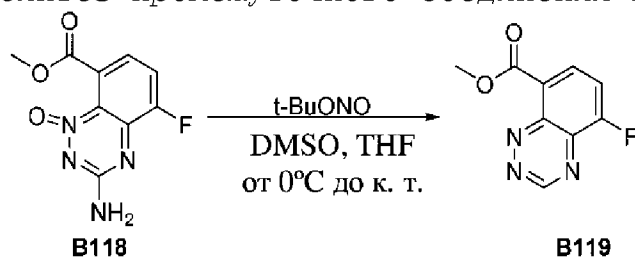
Смесь 3-амино-8-бром-5-фтор-1-лямбда-5,2,4-бензотриазин-1-она (B116; 200 мг, 0,8 ммоль), триэтиламина (234 мг, 2,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере монооксида углерода. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением метил-3-амино-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B117; 130 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 223 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B118



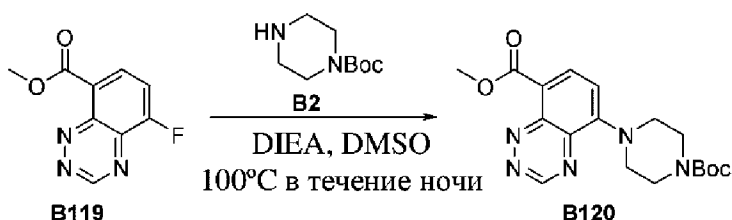
Раствор метил-3-амино-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B117; 120 мг, 0,54 ммоль) и метаклорпероксибензойной кислоты (186 мг, 1 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) перемешивали при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2-3 ч. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором карбоната натрия и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением метил-3-амино-5-фтор-1-оксо-1-лямбда-5,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B118; 125 мг). **LCMS** (ES, масса/заряд): 239 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B119



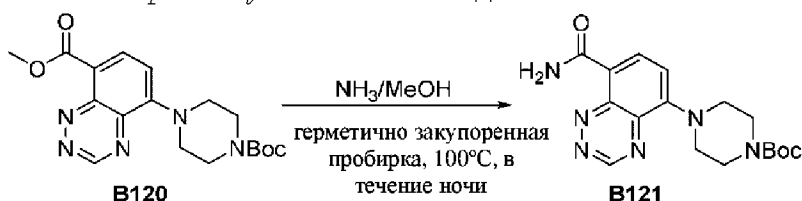
Смесь метил-3-амино-5-фтор-1-оксо-1-лямбда-5,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B118; 140 мг, 0,6 ммоль) и трет-бутилнитрита (273 мг, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и диметилсульфоксиде (13,8 мг) перемешивали на ледяной бане, и затем нагревали до комнатной температуры, и в конце нагревали до 60°C и перемешивали в течение дополнительных 2-3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 с силикагелем с элюированием ацетонитрилом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) в воде с получением метил-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B119; 70 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 208 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B120



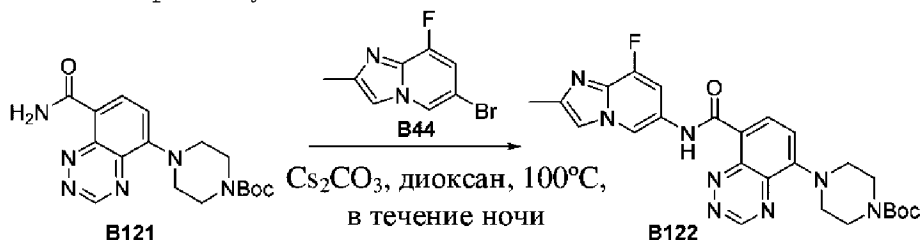
Раствор метил-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B119; 60 мг, 0,3 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (B2; 81 мг, 0,4 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) по каплям обрабатывали диизопропилэтиламином (112 мг, 0,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилата (B120; 40 мг) в виде твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 374 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B121



Метил-5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксилат (B120; 40 мг, 0,1 ммоль) растворяли в растворе аммиака в метаноле (1,5 мл, 53 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(8-карбамоил-1,2,4-бензотриазин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B121; 38 мг) в виде твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 359 [M+H]⁺.

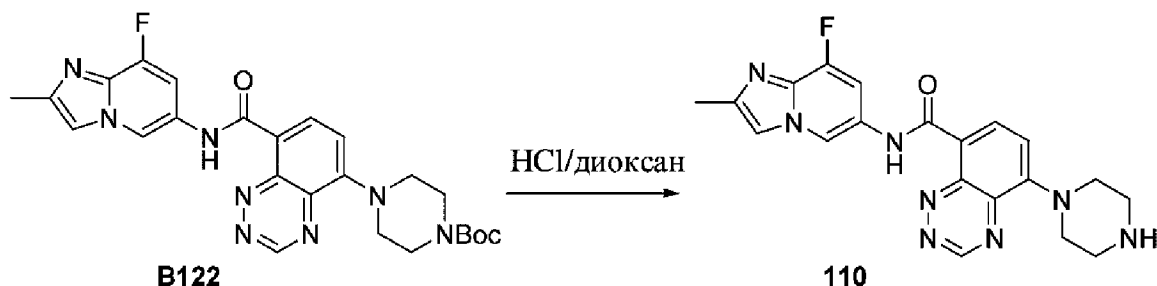
Синтез промежуточного соединения B122



Смесь трет-бутил-4-(8-карбамоил-1,2,4-бензотриазин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B121; 44 мг, 0,12 ммоль), 8-фтор-2-

метилимидазо[1,2-а]пиридина (В44; 28 мг) и карбоната цезия (120 мг, 0,37 ммоль) в диоксане перемешивали в течение 5 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-1,2,4-бензотриазин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (В122; 20 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

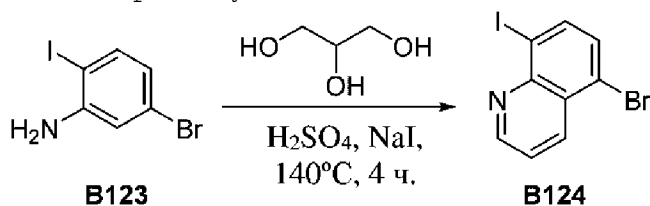
Синтез соединения 110



трет-Бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)-1,2,4-бензотриазин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (В122; 10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в метаноле (0,2 мл), затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,4-бензотриазин-8-карбоксамида (соединения 110; 7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 407 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 11,32 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,48 (s, 7H), 2,39-2,34 (m, 3H), 1,48 (s, 0H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (d, J=12,9 Гц, 1H), 0,07 (s, 1H).

Пример 7. Синтез соединения 114

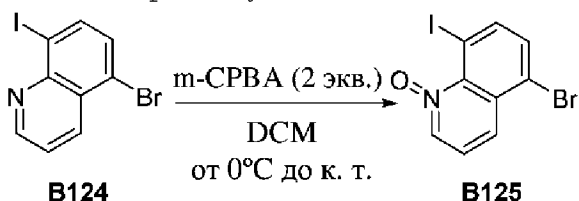
Синтез промежуточного соединения В124



К раствору 5-бром-2-йоданилина (В123; 25 г, 84 ммоль) и йодида

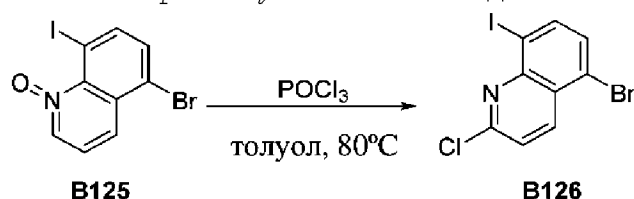
натрия (1,26 г, 8,4 ммоль) в H_2SO_4 (100 мл) частями добавляли глицерин (9,27 г, 101 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 140°C и гасили водой при комнатной температуре. Затем повышали основность смеси с помощью NaOH и экстрагировали ее этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-8-йодхинолина (B124; 6 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B125



мета-Хлорпероксибензойную кислоту (4,65 г, 275 ммоль) частями добавляли к раствору 5-бром-8-йодхинолина (B124; 4,5 г, 13,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре и гасили водой. Повышали основность смеси до pH 7 с помощью NaHCO_3 и экстрагировали ее дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-8-йод-1-лямбда-5-хинолин-1-она (B125; 4,6 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

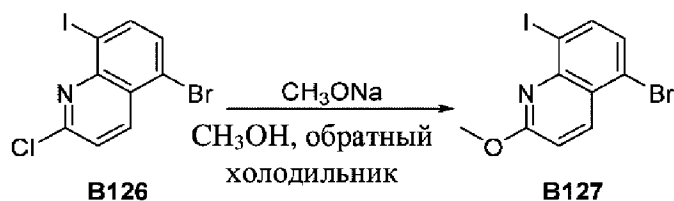
Синтез промежуточного соединения B126



Раствор 5-бром-8-йод-1-лямбда-5-хинолин-1-она (B125; 4,6 г, 13 ммоль) в толуоле (50 мл) частями обрабатывали фосфорилхлоридом (10 г, 66 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили водой при комнатной температуре. Повышали основность смеси до pH 7 с помощью водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия,

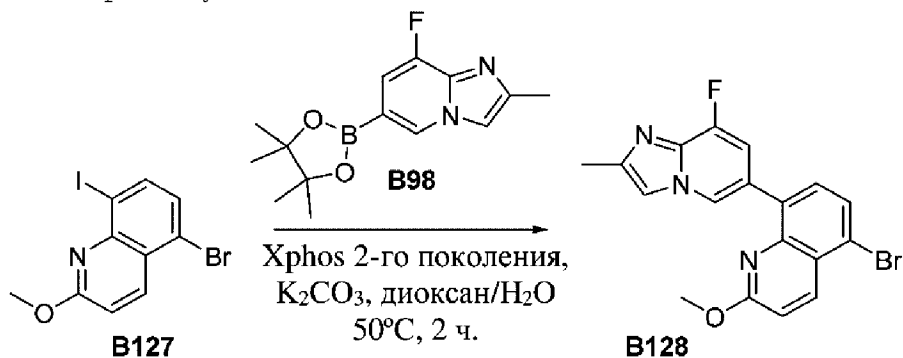
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлор-8-йодхинолина (B126; 3,9 г) в виде жидкости. LCMS (ES, масса/заряд): 368 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B127



К раствору 5-бром-2-хлор-8-йодхинолина (B126; 3,5 г, 9,5 ммоль) в метаноле (10 мл) частями добавляли метоксид натрия (1,54 г, 29 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, и повышали основность смеси до pH 7 с применением водного раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×2 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-8-йод-2-метоксихинолина (B127; 1 г) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 364 [M+H]⁺.

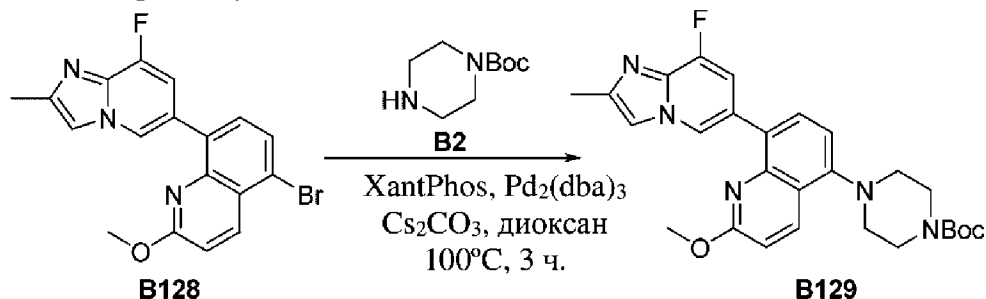
Синтез промежуточного соединения B128



К смеси 5-бром-8-йод-2-метоксихинолина (B127; 950 мг, 2,6 ммоль) и 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (B98; 720 мг, 2,6 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (5 мл) частями добавляли K₂CO₃ (721 мг, 5,2 ммоль) и предкатализатор XPhos 2-го поколения (205 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с

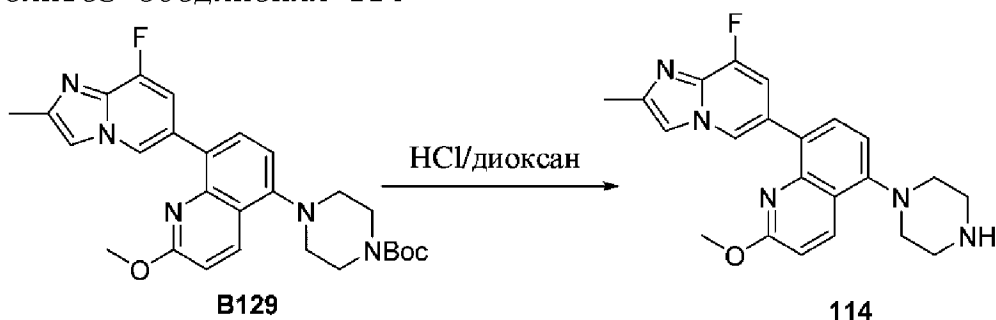
элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (4:1) с получением 5-бром-8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метоксихинолина (B128; 750 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 373 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B129



К смеси 5-бром-8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метоксихинолина (B128; 300 мг, 0,8 ммоль) и пиперазин-1-ил-2,2-диметилпропаноата (217 мг, 1,17 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли частями карбонат цезия (380 мг, 1,17 ммоль), XantPhos (45 мг, 0,08 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (71 мг, 0,08 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (4:1) с получением 4-(8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метоксихинолин-5-ил)пиперазин-1-ил-2,2-диметилпропаноата (B129; 100 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 492 [M+H]⁺.

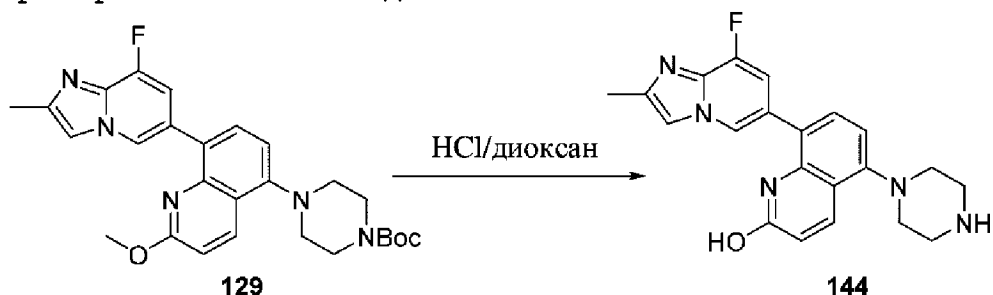
Синтез соединения 114



К раствору 4-(8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метоксихинолин-5-ил)пиперазин-1-ил-2,2-диметилпропаноата (B129; 100 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (1 мл) частями добавляли раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 5) с получением 8-[8-фтор-

2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метокси-5-(пиперазин-1-ил)хинолина (соединения 114; 10,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,44 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,87 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=12,9, 1,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,38 (s, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -134,88.

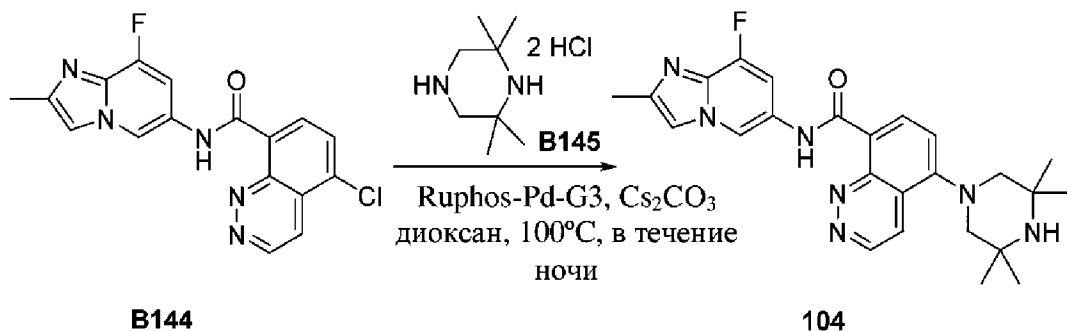
Пример 8. Синтез соединения 144



Раствор хлороводородной кислоты в диоксане (0,5 мл, 4 ммоль) частями добавляли к раствору 4-(8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-метоксихинолин-5-ил)пиперазин-1-ил-2,2-диметилпропаноата (B129 из примера 29; 100 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 5) с получением 8-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)хинолин-2-ола (соединения 144; 16,4 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 378 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,38 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=11,7, 1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,28 (d, J=9,6 Гц, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,40 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -132,78.

Пример 9. Синтез соединения 104

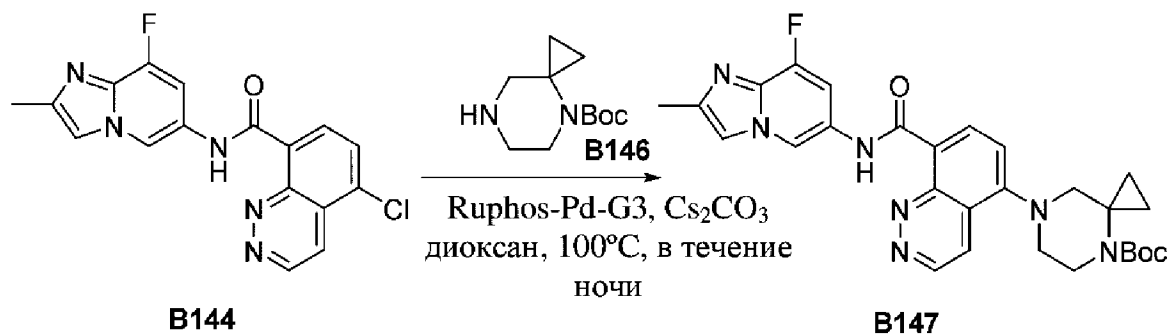
Синтез соединения 104



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперазина (47,98 мг, 0,337 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, гасили водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=2:1) с последующей HPLC (условие 1, градиент 8) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (0,9 мг, 0,69%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 462 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄, ppm) δ 9,52 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,25 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,63 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,81–7,75 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=11,9, 1,7 Гц, 1H), 4,58 (s, 8H), 3,00 (s, 4H), 2,46 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,44 (s, 12H).

Пример 10. Синтез соединения 105

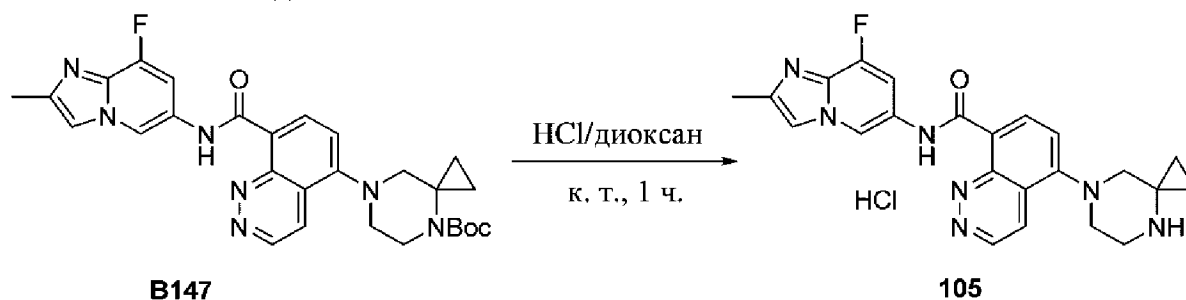
Синтез промежуточного соединения B147



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (71,61 мг), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-7-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (87 мг, 58,22%) в виде

твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 532 [M+H]⁺.

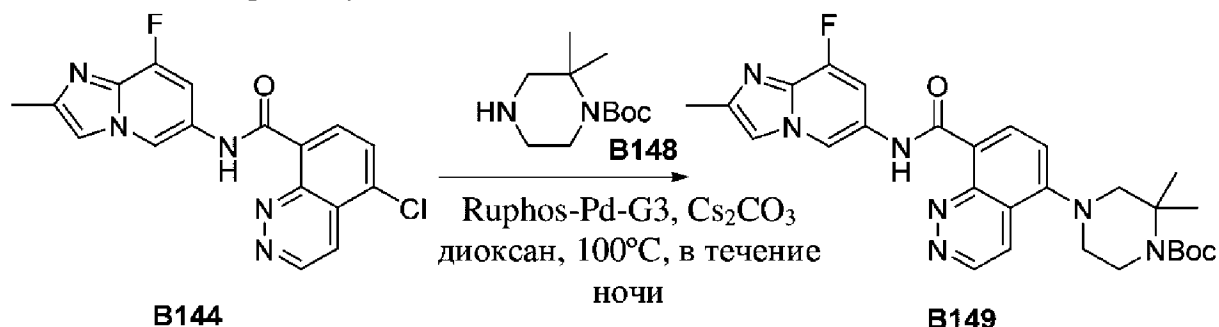
Синтез соединения 105



К трет-бутил-7-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилату (87,00 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC (условие 6, градиент 1) с получением гидрохлорида 5-[4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (1,4 мг, 1,98%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 432 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,68 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,57 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,90 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,59 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=11,4, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,60 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H).

Пример 11. Синтез соединения 106

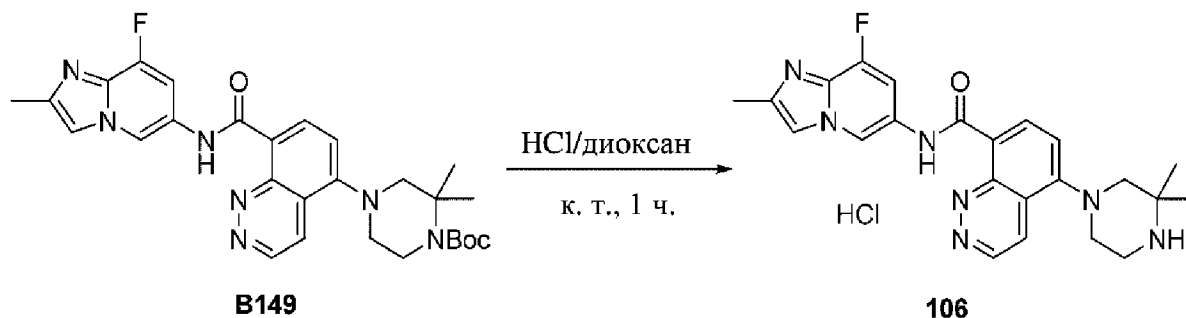
Синтез промежуточного соединения B149



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (90,36 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере

азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=5:1$) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 60%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

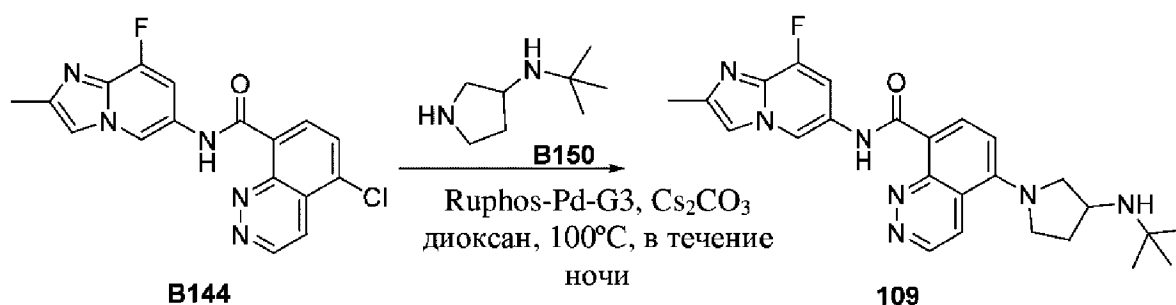
Синтез соединения 106



К трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилату (90 мг, 0,169 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC (условие 6, градиент 1) с получением гидрохлорида 5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (1,3 мг, 1,78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,59 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=11,4, 1,5$ Гц, 1H), 8,17 (dd, $J=2,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,62 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,67 (s, 6H).

Пример 12. Синтез соединения 109

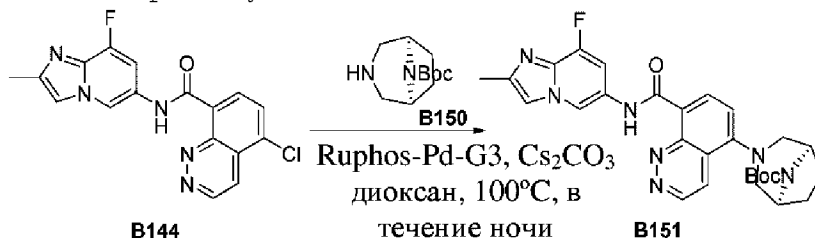
Синтез соединения 109



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), N-трет-бутилпирролидин-3-амин (47,98 мг, 0,337 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей HPLC (условие 1, градиент 6) с получением 5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (10,3 мг, 7,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 462 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 9,35 (d, J=6,1 Гц, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,63 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,57 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,86 (dd, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (dd, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,08 (s, 9H).

Пример 13. Синтез соединения 145

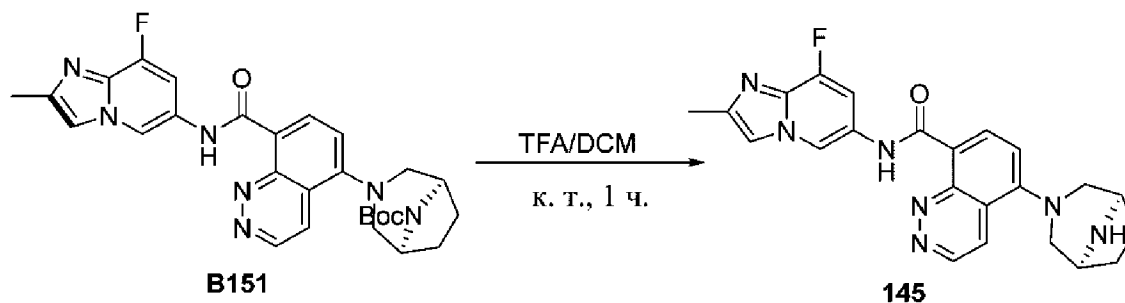
Синтез промежуточного соединения B151



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (71,61 мг, 0,337 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилата (60 мг, 40,15%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 532 [M+H]⁺.

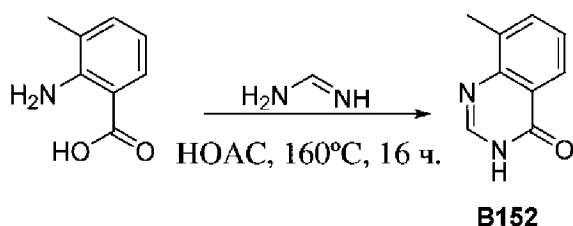
Синтез соединения 145



К трет-бутил-(1R,5S)-3-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (60 мг, 0,113 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC (условие 7, градиент 1) с получением 5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (21,2 мг, 43,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 432 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,37 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,03 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,36 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,11 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H).

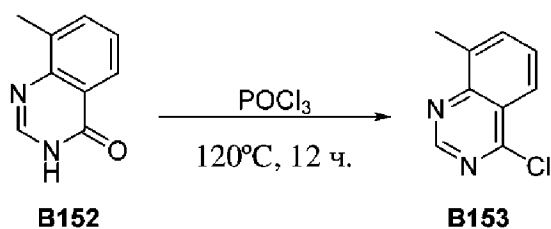
Пример 14. Синтез соединения 112

Синтез промежуточного соединения B152



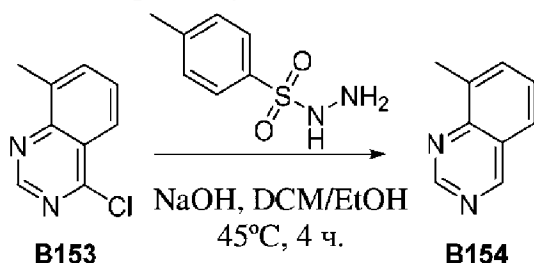
Объединяли 2-амино-3-метилбензойную кислоту (25 г, 165,382 ммоль), формамид (7,45 г, 165,382 ммоль) и формамидин (21,86 г, 496,146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 16 ч. Регулировали pH реакционной смеси до 7, затем фильтровали, чтобы собрать 8-метил-4aH-хиназолин-4-он (22 г, 83,05%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 161 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B153



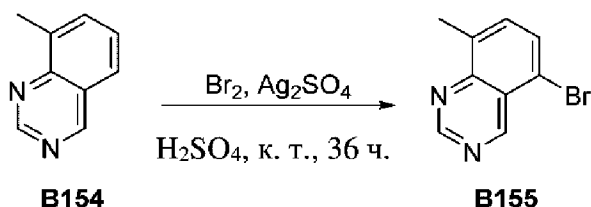
Объединяли оксихлорид фосфора (150 мл) и 8-метил-4аН-хиназолин-4-он (22 г). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч., затем концентрировали *in vacuo* и разбавляли с помощью DCM (200 мл). Регулировали pH раствора до 7, затем экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) с получением 4-хлор-8-метилхиназолина (20 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 179 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B154



4-Хлор-8-метилхиназолин (18 г, 100,773 ммоль), 4-толуолсульфонилгидразид (28,15 г, 151,159 ммоль) и NaOH (2 н., 108 мл) объединяли в смеси DCM (270 мл) и EtOH (180 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч., затем экстрагировали с помощью МТВЕ (3×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением 8-метилхиназолина (5 г, 34,41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 145 [M+H]⁺.

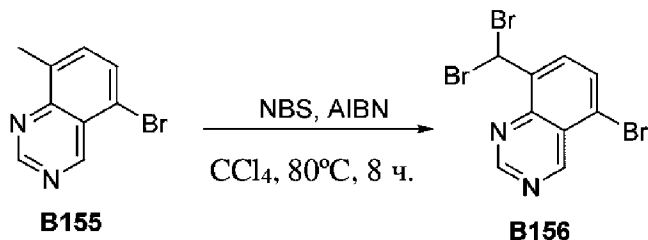
Синтез промежуточного соединения B155



Объединяли 8-метилхиназолин (2,17 г, 15,051 ммоль), бром (2,886 г, 18,061 ммоль), 1,1-диоксо-1-сульфонилидендисеребро (7508,37 мг, 24,082 ммоль) и H₂SO₄ (22,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 36 ч., затем гасили смесью вода/лед (100 мл). Регулировали pH реакционной смеси до 7, затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), высушивали над безводным

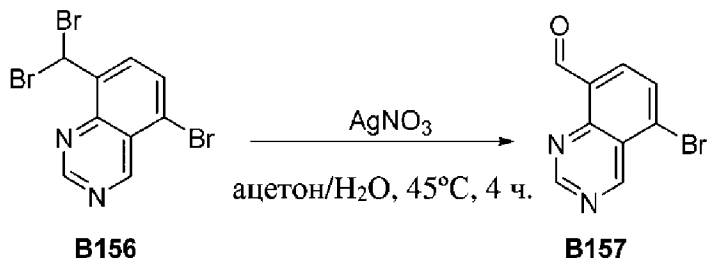
сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 5-бром-8-метилхиназолина (1 г, 29,78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 223 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B156



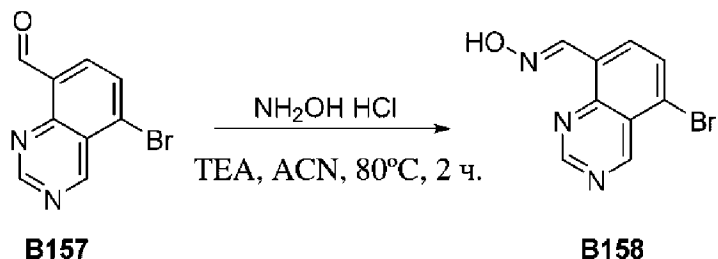
5-Бром-8-метилхиназолин (2,50 г, 11,207 ммоль), NBS (4,19 г, 23,535 ммоль) и AIBN (368,06 мг, 2,241 ммоль) объединяли в CCl₄ (42 мл) в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч., затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10) с получением 5-бром-8-(дибромметил)хиназолина (2,8 г, 65,60%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 379 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B157



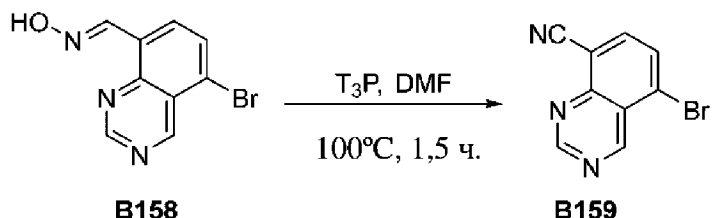
5-Бром-8-(дибромметил)хиназолин (2,80 г, 7,352 ммоль) и нитрат серебра (2,62 г, 15,439 ммоль) объединяли в смеси ацетона (25 мл) и H₂O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч., затем фильтровали. Регулировали pH раствора до 8, затем экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением 5-бромхиназолин-8-карбальдегида (1,2 г, 68,86%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 237 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B158



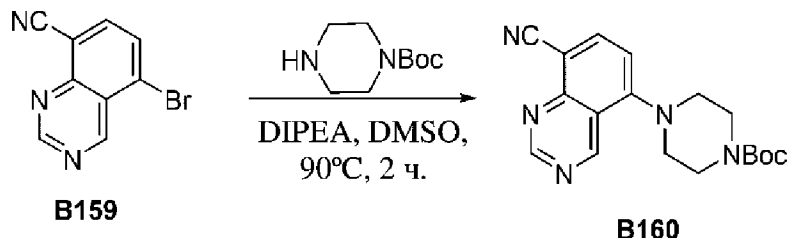
5-Бромхиназолин-8-карбальдегид (500 мг, 2,11 ммоль), ТЕА (214 мг, 2,11 ммоль) и $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (146 мг, 2,11 ммоль) объединяли в ACN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением оксима (Е/З)-5-бромхиназолин-8-карбальдегида (700 мг) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B159



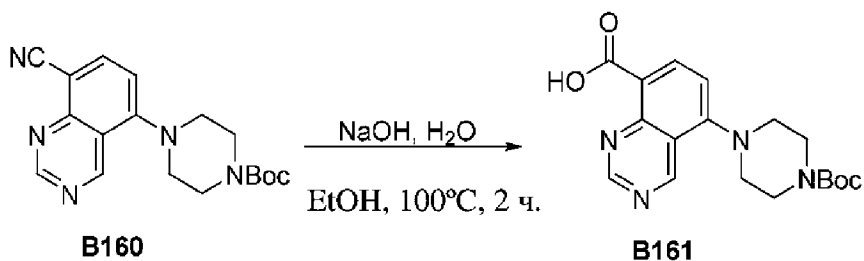
(Е)-N-[(5-Бромхиназолин-8-ил)метилен]гидроксиламин (667 мг, 2,646 ммоль) и T_3P (2,20 мл) объединяли в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C на масляной бане в течение 1,5 ч., затем гасили водой (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, затем промывали насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 5-бромхиназолин-8-карбонитрила (320 мг, 42,97%) в виде белого твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B160



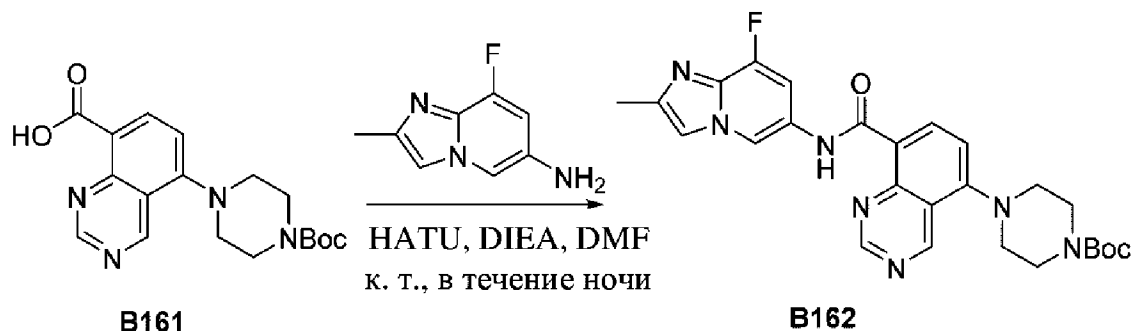
5-Бромхиназолин-8-карбонитрил (320 мг, 1,367 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (280,11 мг, 1,504 ммоль) и DIPEA (530,10 мг, 4,102 ммоль) объединяли в DMSO (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч., затем разбавляли с помощью H_2O (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 5-бромхиназолин-8-карбонитрила (450 мг, 96,67%) в виде белого твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B161



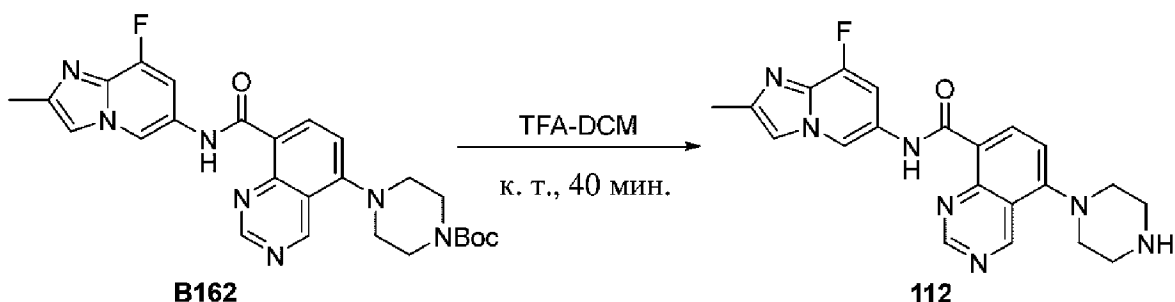
NaOH (112 мг, 2,8 ммоль) и трет-бутил-4-(8-цианохиназолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (238 мг, 0,701 ммоль) объединяли в смеси воды (2 мл) и этилового спирта (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C на масляной бане в течение 2 ч., затем разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Регулировали значение pH водного слоя до 5 с помощью 1 М HCl. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты (108 мг, 42,97%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 359 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B162



5-[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновую кислоту (90 мг, 0,251 ммоль), HATU (142,5 мг, 0,375 ммоль), DIEA (125 мкл, 717,639 ммоль) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (56 мг, 0,339 ммоль) объединяли в DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч., разбавляли с помощью H₂O (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 128 мг продукта в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 506 [M+H]⁺.

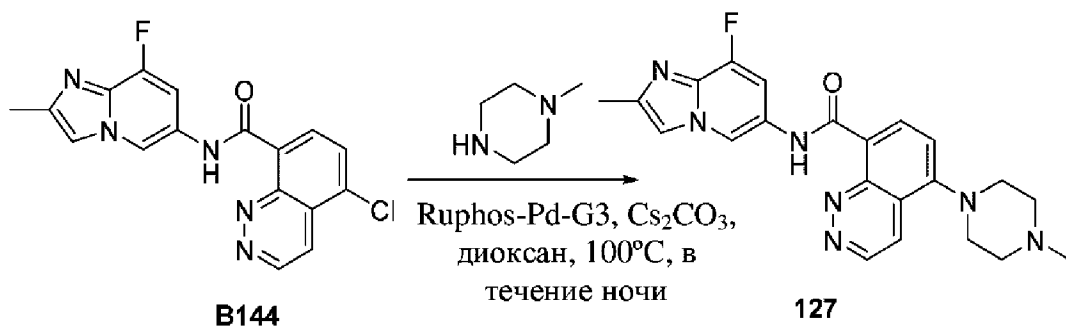
Синтез соединения 112



трет-Бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) хиназолин-5-ил] пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,237 ммоль) и TFA (1 мл) объединяли в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (условие 1, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамида (6,1 мг, 6,34%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 406 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,51 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 9,28 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,70 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 4H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Пример 15. Синтез соединения 127

Синтез соединения 165

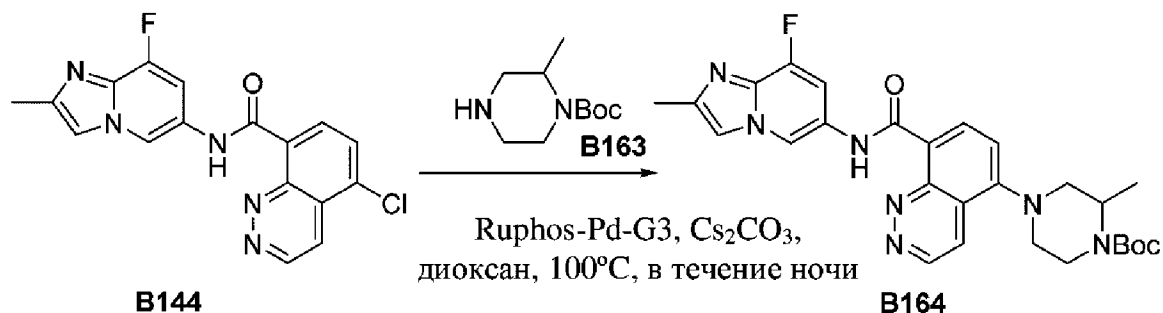


К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (50 мг, 0,141 ммоль) и 1-метилпиперазина (21,12 мг, 0,211 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (5,88 мг, 0,007 ммоль) и Cs₂CO₃ (137,38 мг, 0,423 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (2:1) с последующей HPLC (условие 1, градиент 9) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (12,4 мг, 21,03%) в виде твердого

вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 420 [M+H]⁺

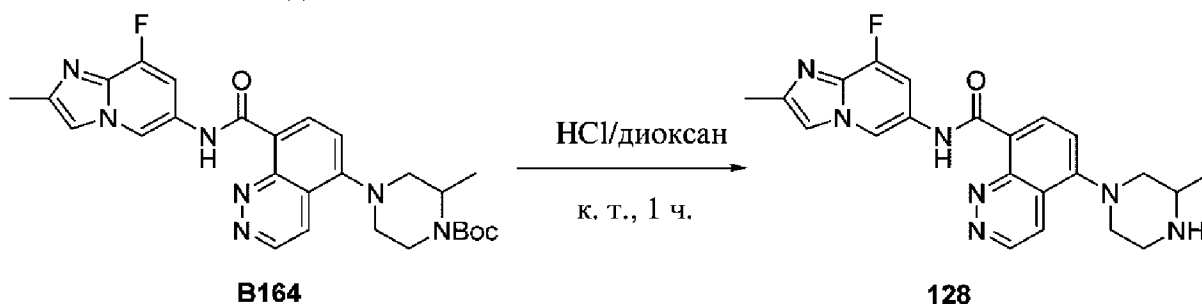
Пример 16. Синтез соединения 128

Синтез промежуточного соединения B164



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (67,56 мг, 0,337 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 47,93%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 520 [M+H]⁺.

Синтез соединения 128

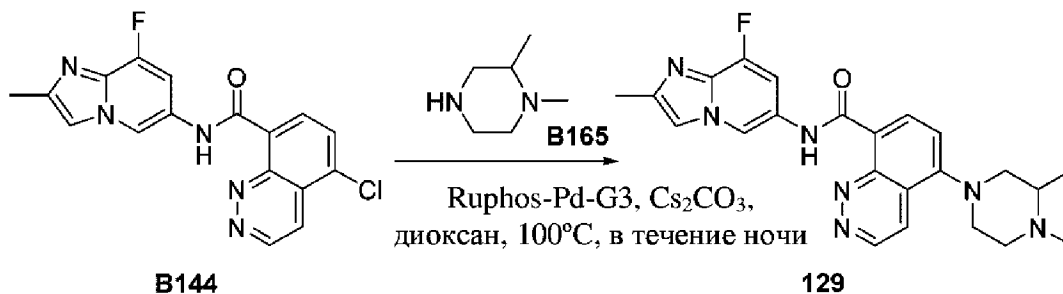


К раствору трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,144 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC (условие 1, градиент 9) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-

6-ил]-5-(3-метилпиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (4,1 мг, 6,77%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 420 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,52 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 17. Синтез соединения 129

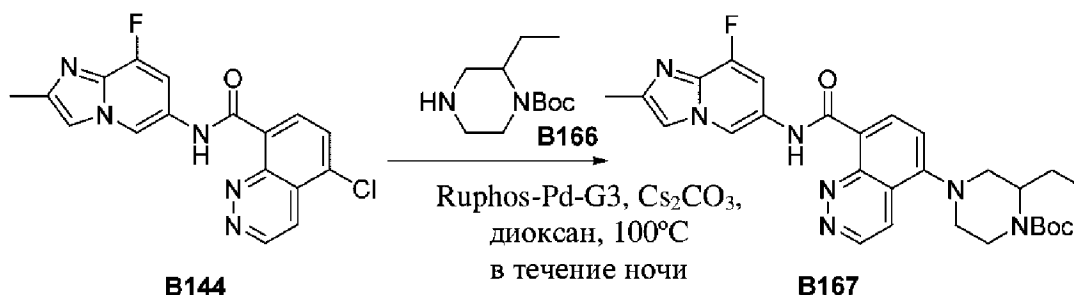
Синтез соединения 129



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль) и 1,2-диметилпиперазина (38,52 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) порциями добавляли палладацикл Ruphos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 2, градиент 6) с получением 5-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (4,3 мг, 3,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 3,02 (dd, J=11,2, 2,6 Гц, 1H), 2,91 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,1 Гц, 3H).

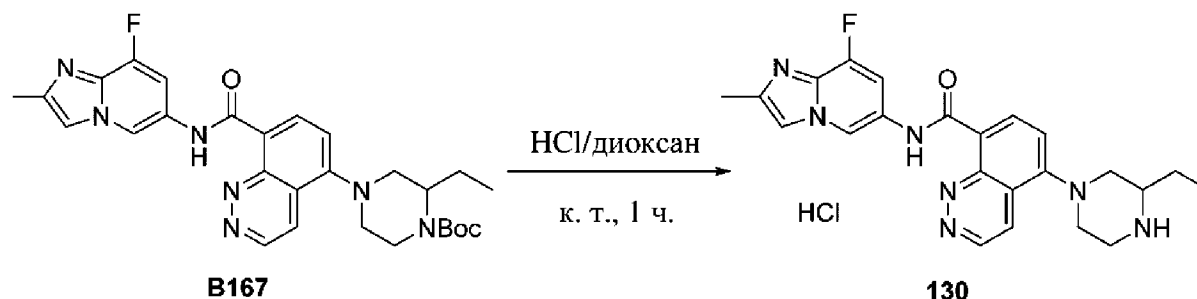
Пример 18. Синтез соединения 130

Синтез промежуточного соединения B167



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (90,36 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 53,34%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 130

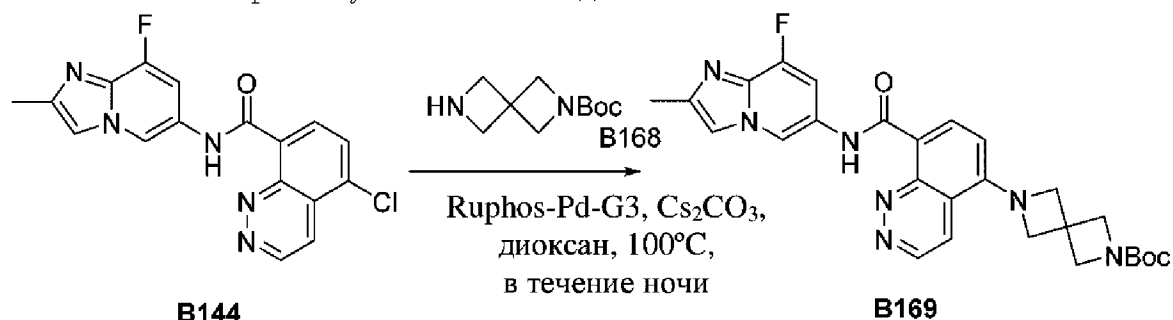


К раствору трет-бутил-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,150 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 1) с получением гидрохлорида 5-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (22,4 мг, 34,47%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц,

Метанол- d_4 , ppm) δ 9,63 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,59 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=11,3$, 1,7 Гц, 2H), 7,72 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,71 (dddd, $J=35,8$, 17,3, 9,2, 6,3 Гц, 5H), 3,44–3,32 (m, 1H), 3,18 (dd, $J=12,8$, 10,2 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,87 (pd, $J=7,4$, 1,9 Гц, 2H), 1,16 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

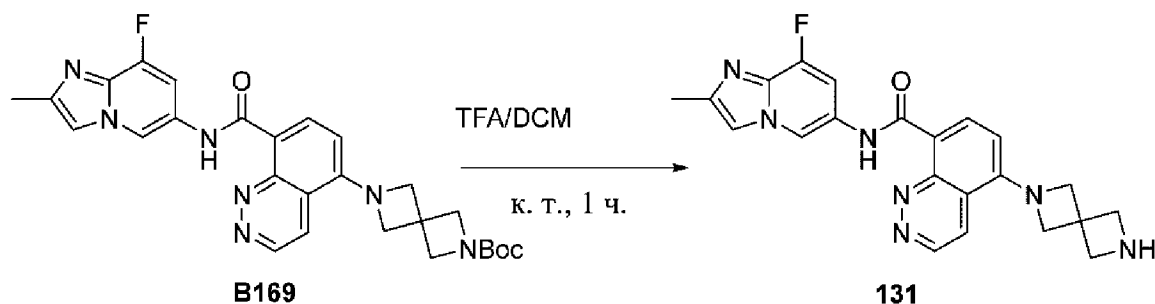
Пример 19. Синтез соединения 131

Синтез промежуточного соединения B169



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилат (83,60 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-6-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилата (60 мг, 41,24%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 131

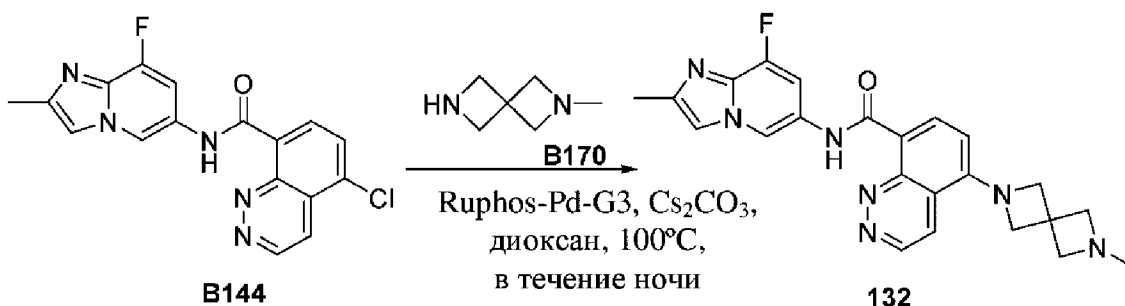


К трет-бутил-6-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-карбоксилату (60 г, 115,927 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям

добавляли TFA (2 мл, 26,926 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 9) с получением 5-[2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (5,9 мг, 0,01%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 418 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 9,39 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,20 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=13,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,68 (s, 4H), 2,45 (s, 3H).

Пример 20. Синтез соединения 132

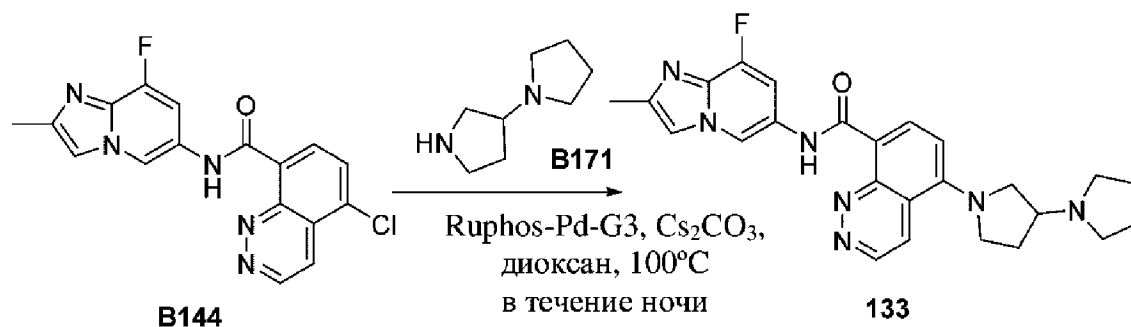
Синтез соединения 132



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль), 2-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (47,3 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1), затем посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 10) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]циннолин-8-карбоксамида (4,5 мг, 3,71%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 432 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 9,38 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,20 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,36 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H).

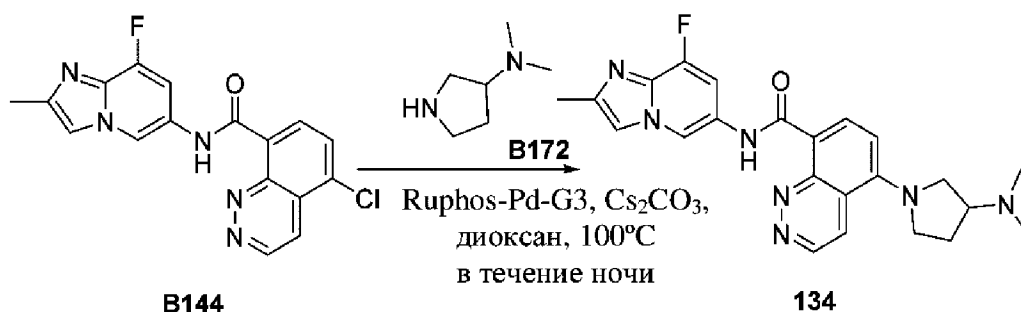
Пример 21. Синтез соединения 133

Синтез соединения 133



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль) и 1,3-бипирролидина (47,30 мг, 0,337 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) порциями добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 11) с получением 5-[[1,3-бипирролидин]-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (42,3 мг, 32,75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (s, 1H), 9,34 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 9,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=12,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,88–3,69 (m, 4H), 2,93 (s, 1H), 2,66–2,57 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,74 (s, 4H).

Пример 22. Синтез соединения 134

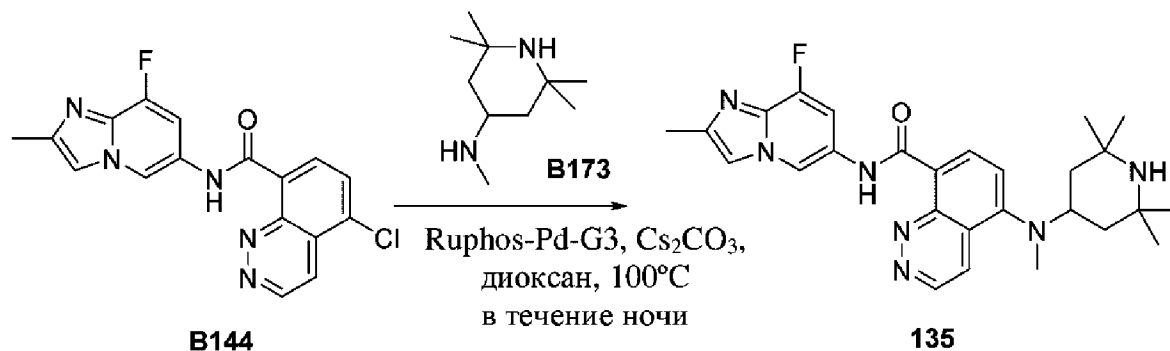


К перемешиваемой смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль) и N,N-диметилпирролидин-3-амин (38,52 мг, 0,337 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) порциями добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75

мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 11) с получением 5-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (39,5 мг, 32,42%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,70 (s, 1H), 9,35 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 9,20 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=12,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J=10,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,89 (p, $J=9,9$ Гц, 1H).

Пример 23. Синтез соединения 135

Синтез соединения 135

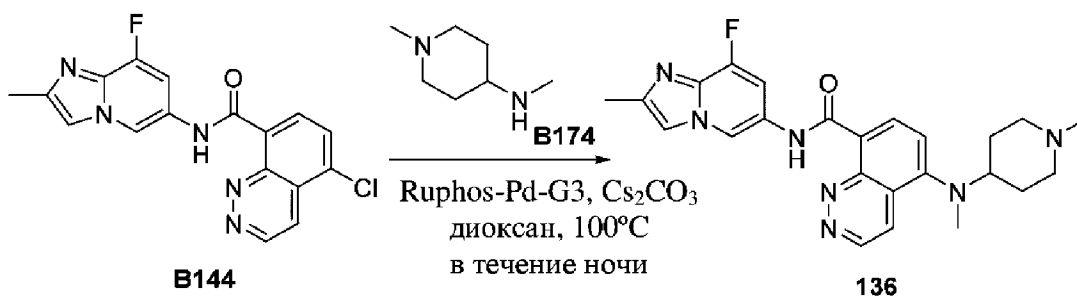


К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль) и N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (57,44 мг, 0,337 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) порциями добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 13) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]циннолин-

8-карбоксамид (1,3 мг, 0,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 490 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,2, 1,6 Гц, 1H), 3,85 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,87 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Пример 24. Синтез соединения 136

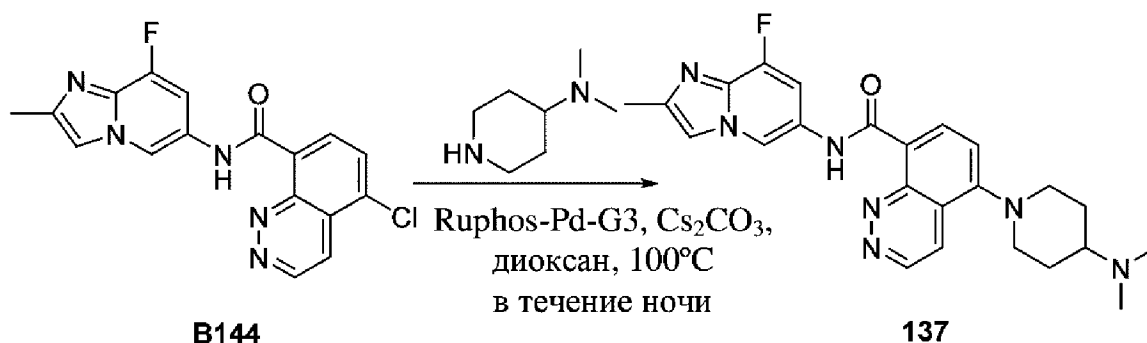
Синтез соединения 136



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль) и N,1-диметилпиперидин-4-амин (43,25 мг, 0,337 ммоль) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 14) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]циннолин-8-карбоксамид (0,8 мг, 0,64%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 448 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,49 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,83 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,49 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 4,59 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 4H).

Пример 25. Синтез соединения 137

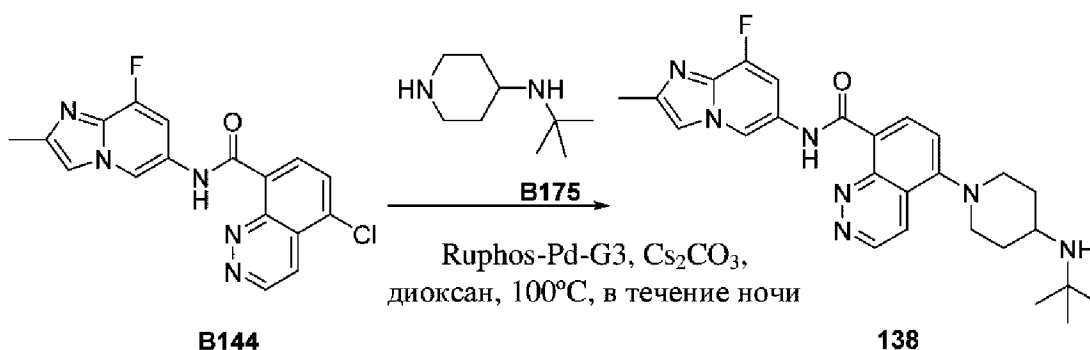
Синтез соединения 137



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (50 мг, 0,141 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (27,03 мг, 0,211 ммоль) в диоксане (1 мл) по каплям добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (5,88 мг, 0,007 ммоль) и Cs_2CO_3 (137,38 мг, 0,422 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (2:1) с последующей препаративной HPLC (условие 2, градиент 7) с получением 5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (2,7 мг, 4,29%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, 1H), 9,52 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=12,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,54 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,90 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,36 (d, $J=8,3$ Гц, 10H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H).

Пример 26. Синтез соединения 138

Синтез соединения 138

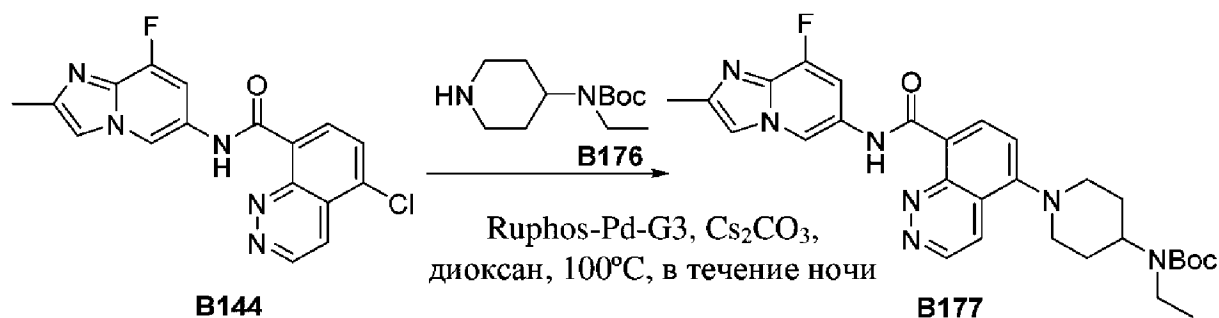


5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), N-трет-бутилпиперидин-4-амин (65,89 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (274,75 мг, 0,843

ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=2:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 14) с получением 5-[4-(трет-бутиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (7,3 мг, 5,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 476 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,30 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 3,43 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,96 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,37 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,92 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,65 (q, J=10,9, 10,3 Гц, 2H), 1,10 (s, 9H).

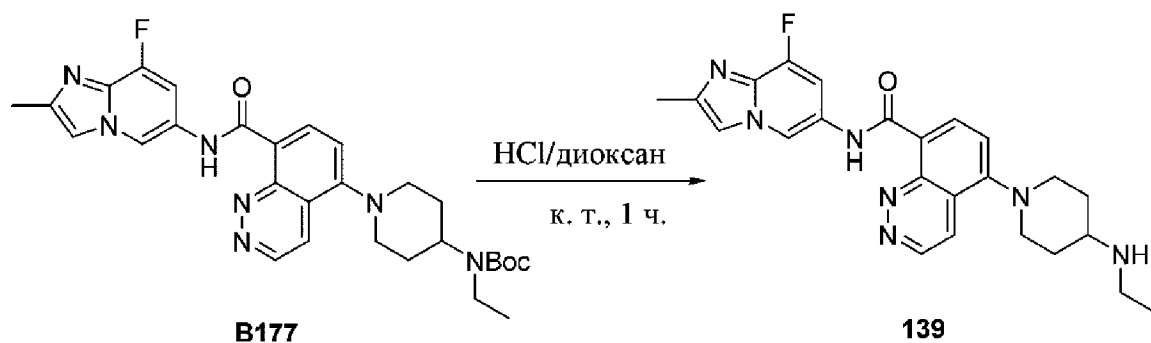
Пример 27. Синтез соединения 139

Синтез промежуточного соединения B177



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат (96,27 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (11,75 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-N-этил-N-[1-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (25 мг, 16,24%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 548 [M+H]⁺.

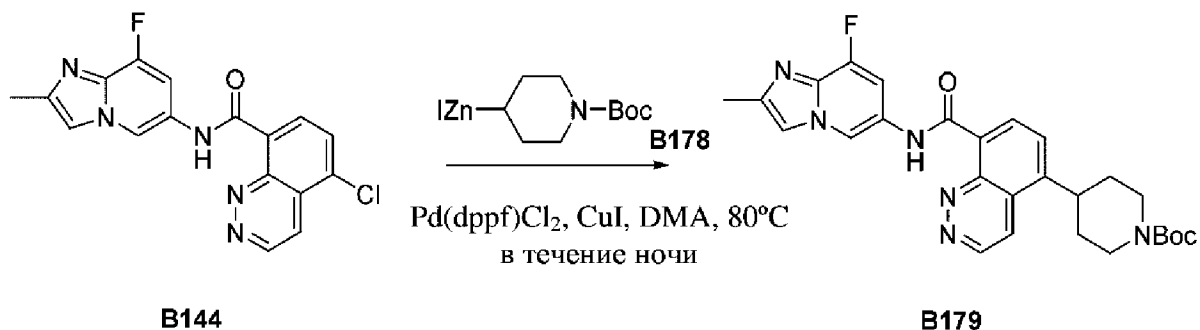
Синтез соединения 139



К раствору трет-бутил-N-этил-N-[1-[8-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (25,00 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 15) с получением 5-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (0,6 мг, 2,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 448 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,49 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=11,9, 1,7 Гц, 1H), 4,59 (s, 7H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,03 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,84 (q, J=7,1 Гц, 3H), 2,46 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,19 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,22 (dt, J=16,2, 7,1 Гц, 3H)

Пример 28. Синтез соединения 103

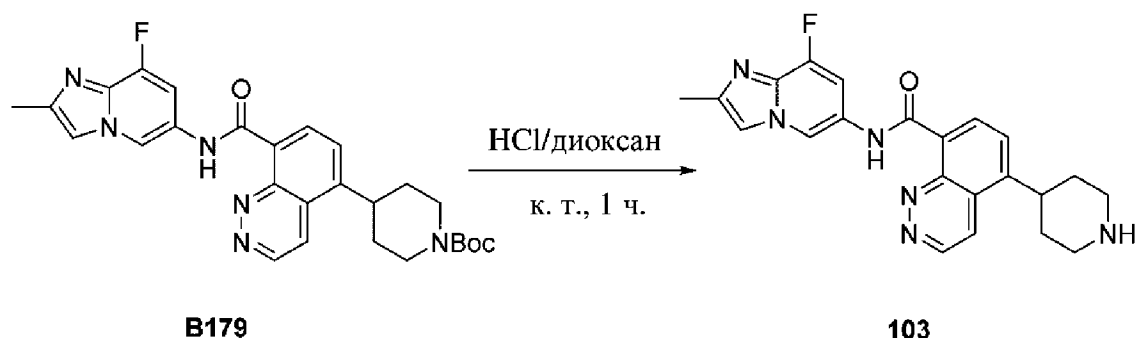
Синтез промежуточного соединения B179



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (200 мг, 0,562 ммоль), [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинк (635,05 мг, 1,686 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (41,13 мг, 0,056 ммоль) и CuI (21,41 мг, 0,112

ммоль) объединяли в DMA (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 74,03%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 505 [M+H]⁺.

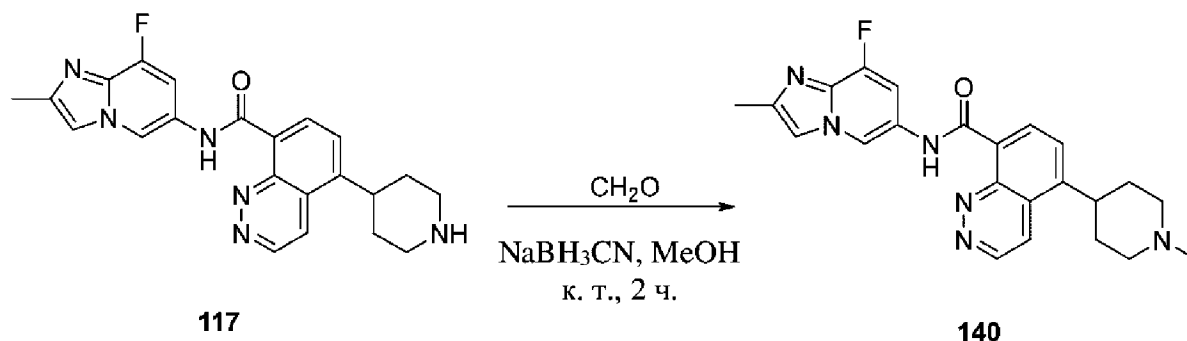
Синтез соединения 103



К раствору трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (210,00 мг, 0,416 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (150 мг, 89,11%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 504 [M+H]⁺.

Пример 29. Синтез соединения 140

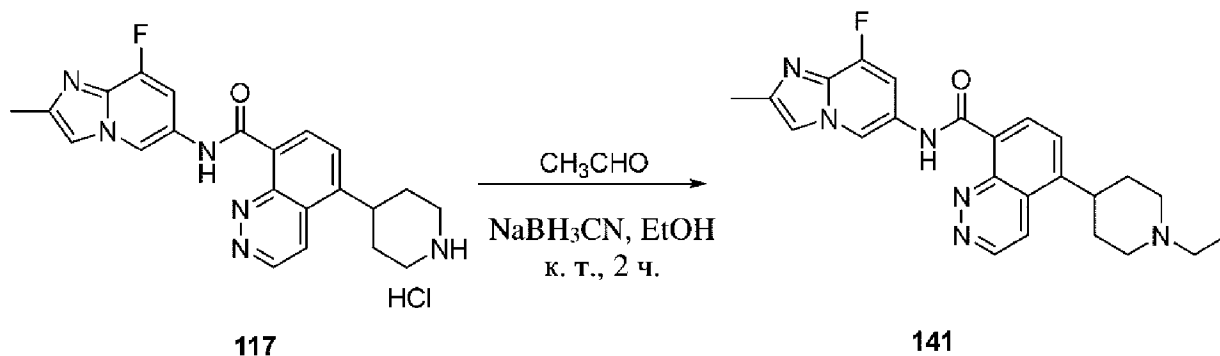
Синтез соединения 140



К смеси N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (75 мг, 0,185 ммоль) и формальдегида (16,70 мг, 0,555 ммоль) в MeOH (4 мл) при комнатной температуре добавляли NaBH_3CN (23,31 мг, 0,370 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. в атмосфере азота, затем гасили смесью вода/лед (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 16) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(1-метилпиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (8,3 мг, 10,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 419 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 9,54 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 9,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,00–7,89 (m, 2H), 7,24 (dd, $J=12,4, 1,6$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,94 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25–2,14 (m, 2H), 1,85 (dd, $J=8,0, 3,2$ Гц, 4H).

Пример 30. Синтез соединения 141

Синтез соединения 141

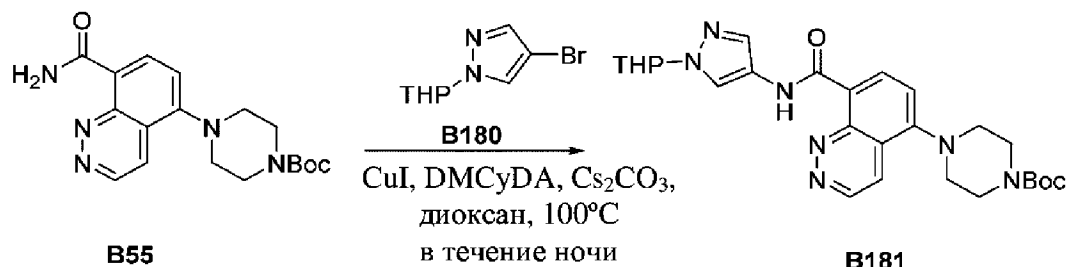


К смеси N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамида (75 мг, 0,185 ммоль) и CH_3CHO (25,63 мг, 0,555 ммоль) в EtOH (4 мл) порциями добавляли NaBH_3CN (23,31 мг, 0,370 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 17) с получением 5-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (10,2 мг, 12,72%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES,

масса/заряд): 433 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 9,54 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 9,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00–7,91 (m, 2H), 7,25 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,05 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,46–2,34 (m, 5H), 2,19 (t, $J=11,0$ Гц, 2H), 1,81 (d, $J=9,2$ Гц, 4H), 1,06 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 31. Синтез соединения 126

Синтез промежуточного соединения B181



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100,00 мг, 0,280 ммоль), 4-бром-1-(оксан-2-ил)пиразол (96,99 мг, 0,420 ммоль), CuI (5,33 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, затем гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-(8-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]карбамоил]циннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 35,21%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 508 $[M+H]^+$.

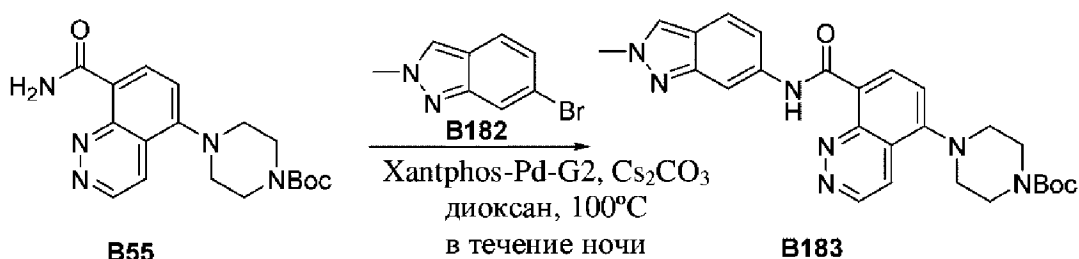
Синтез соединения 126



К раствору трет-бутил-4-(8-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]карбамоил]циннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,197 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл),

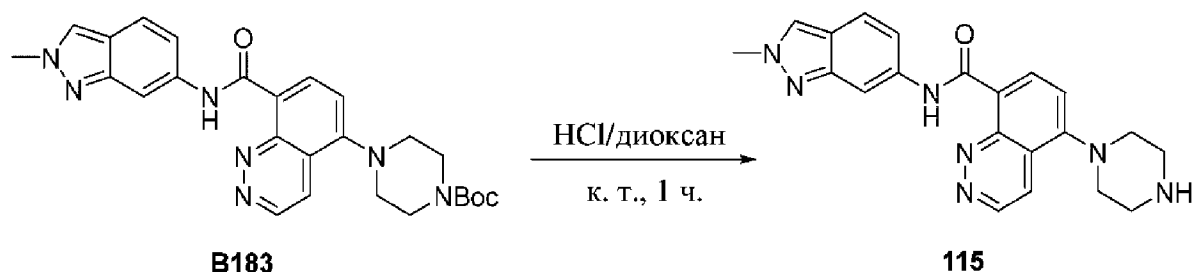
высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 18) с получением 5-(пиперазин-1-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)циннолин-8-карбоксамид (13,1 мг, 20,56%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,72 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 9,49 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,13–3,06 (m, 4H), 3,00 (d, $J=5,1$ Гц, 4H).

Пример 32. Синтез соединения 115



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-2-метилиндазол (70,86 мг, 0,336 ммоль), Cs_2CO_3 (273,48 мг, 0,840 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (8,09 мг, 0,014 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=5:1$) с получением трет-бутил-4-[8-[(2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 51,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 115

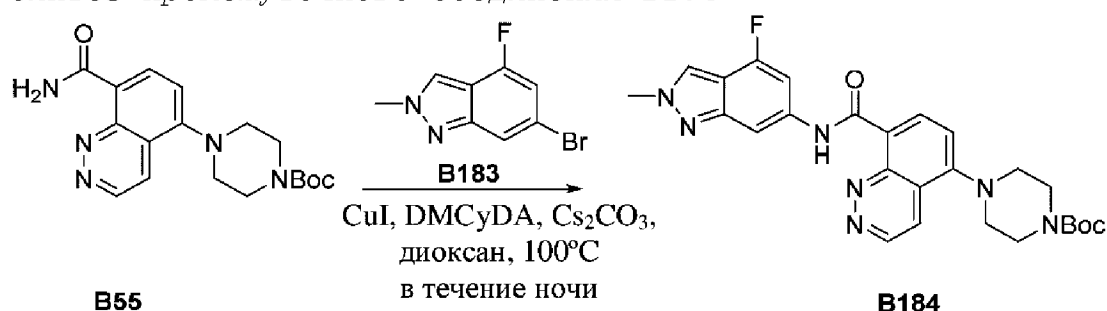


К раствору трет-бутил-4-[8-[(2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70,00 мг, 0,144 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч.

при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 8) с получением N-(2-метилиндазол-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (32,1 мг, 57,71%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 388 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,10 (d, J=5,5 Гц, 4H), 3,01 (t, J=4,8 Гц, 4H).

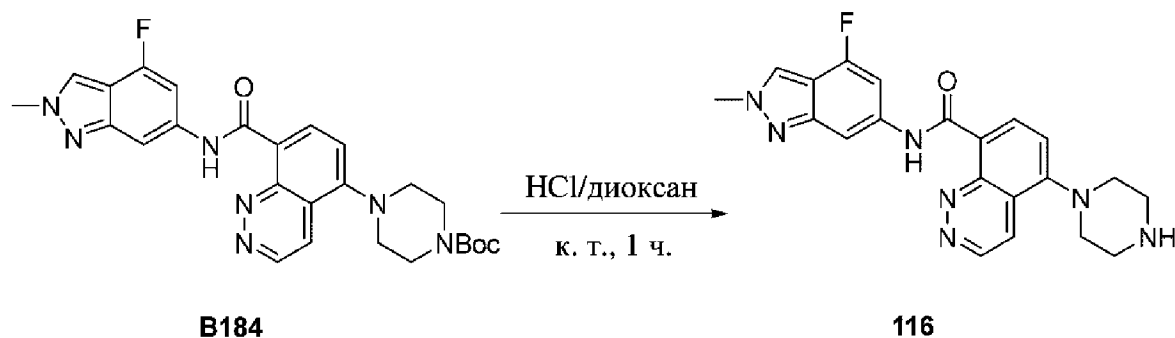
Пример 33. Синтез соединения 116

Синтез промежуточного соединения B184



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-4-фтор-2-метилиндазол (96,13 мг, 0,420 ммоль), CuI (5,33 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 45,95%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 506 [M+H]⁺.

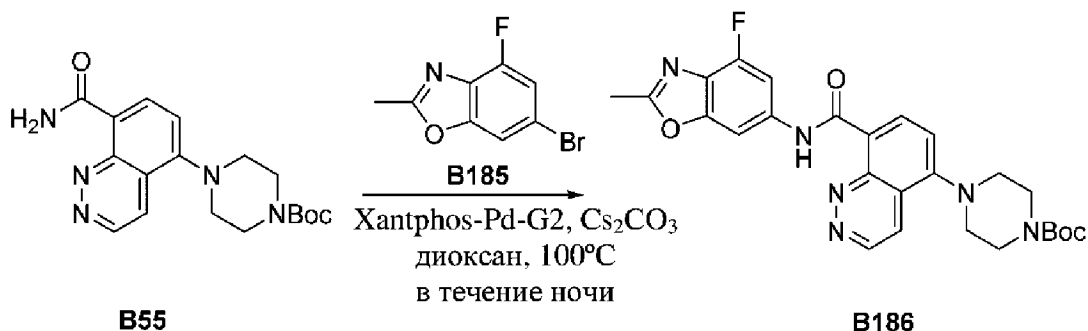
Синтез соединения 116



К раствору трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил) карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,129 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением N-(4-фтор-2-метилиндазол-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (12,1 мг, 23,21%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 406 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 9,50 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 8,37 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=12,3, 1,4 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,11 (d, J=5,0 Гц, 4H), 3,03 (d, J=4,9 Гц, 4H).

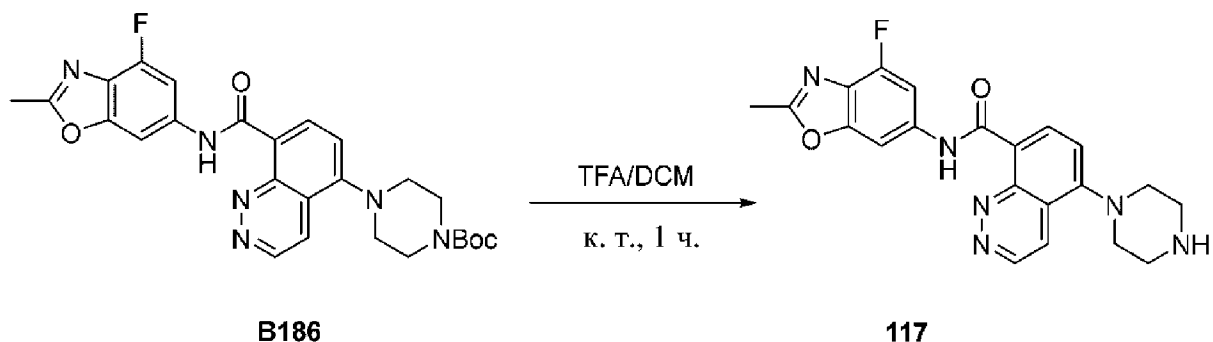
Пример 34. Синтез соединения 117

Синтез промежуточного соединения B186



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол (96,54 мг, 0,420 ммоль), XantPhos-Pd-G₂ (8,09 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 38,81%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

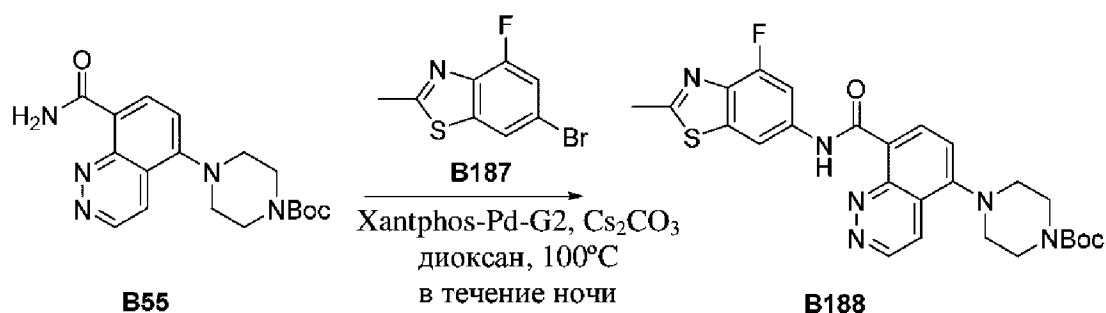
Синтез соединения 117



К раствору трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) карбамоил] циннолин-5-ил] пиперазин-1-карбоксилата (55,00 мг, 0,109 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 18) с получением N-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (5,2 мг, 11,78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 407 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,65 (s, 3H).

Пример 35. Синтез соединения 118

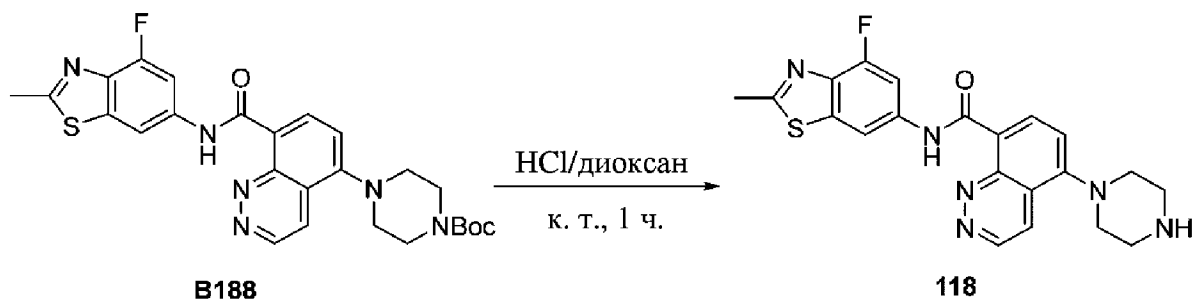
Синтез промежуточного соединения B188



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил) пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол (82,63 мг, 0,336 ммоль), Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) и XantPhos-Pd-G₂ (8,09 мг, 0,014 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат

концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 43,77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 523 [M+H]⁺.

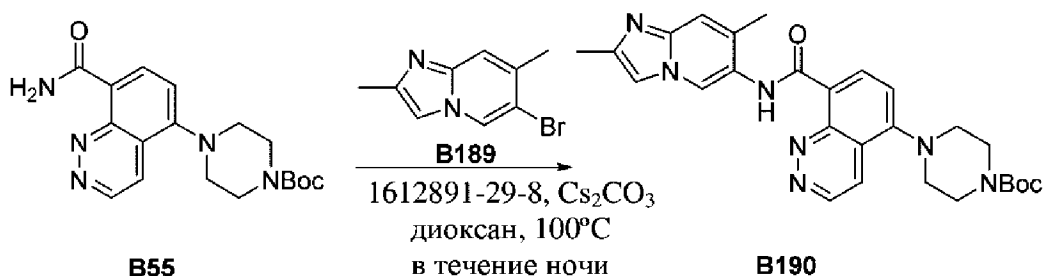
Синтез соединения 118



К раствору трет-бутил-4-[8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 0,122 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl в диоксане (4 M, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 19) с получением N-(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (19,7 мг, 38,08%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 423 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 7,84 (dd, J=12,8, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,11 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,01 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,82 (s, 3H).

Пример 36. Синтез соединения 119

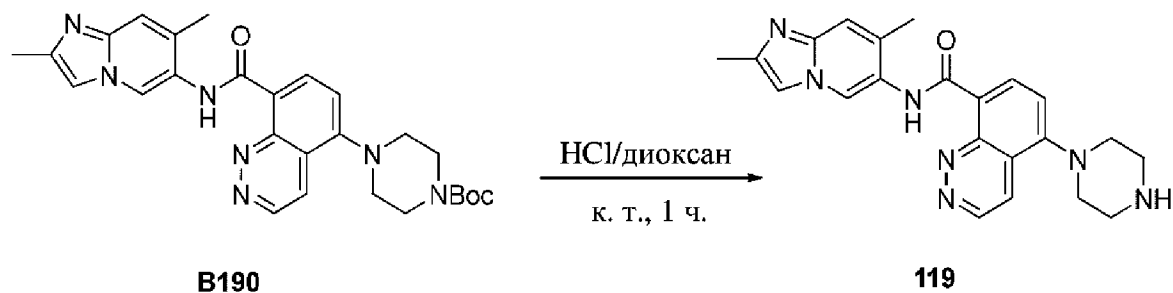
Синтез промежуточного соединения B190



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин (75,57 мг, 0,336 ммоль), 1612891-29-8 (11,70 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота,

затем гасили водой при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 42,75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

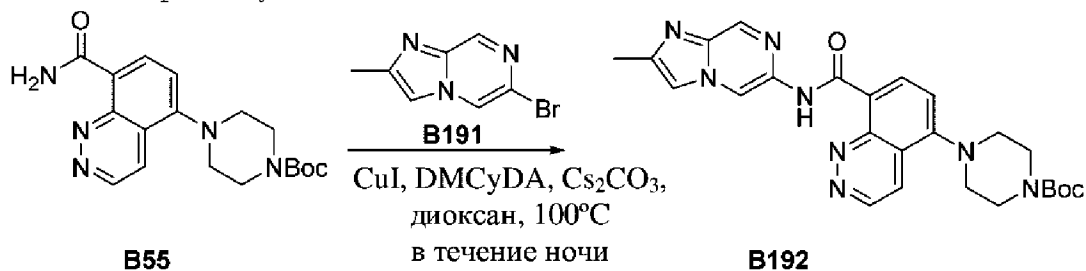
Синтез соединения 119



К раствору трет-бутил-4-[8-([2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,120 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 8) с получением N-[2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (22,1 мг, 46,02%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 9,56-9,47 (m, 2H), 8,75 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,14 (d, J=5,3 Гц, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,58 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,32 (d, J=0,9 Гц, 3H).

Пример 37. Синтез соединения 120

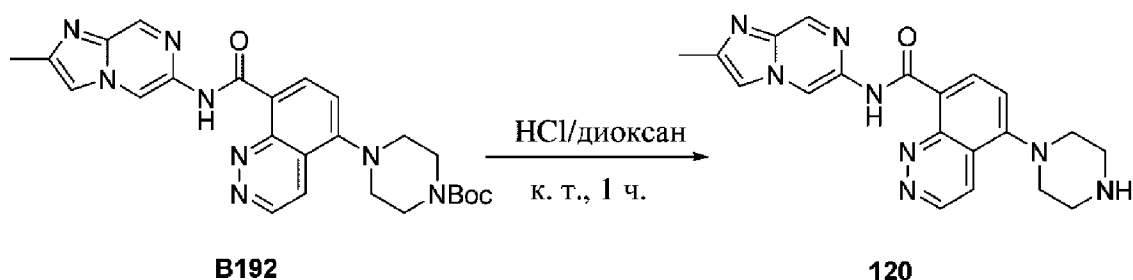
Синтез промежуточного соединения B192



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-2-метилимидазо[1,2-

а]пиразин (88,99 мг, 0,420 ммоль), CuI (5,33 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 43,89%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 489 [M+H]⁺.

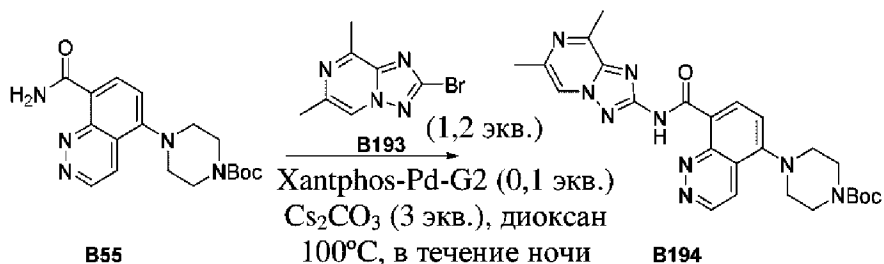
Синтез соединения 120



К раствору трет-бутил-4-[8-([2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 21) с получением N-[2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (23,2 мг, 48,63%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 389 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 9,57-9,50 (m, 2H), 8,86 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,76 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,42 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,14 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,01 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,43 (d, J=0,8 Гц, 3H).

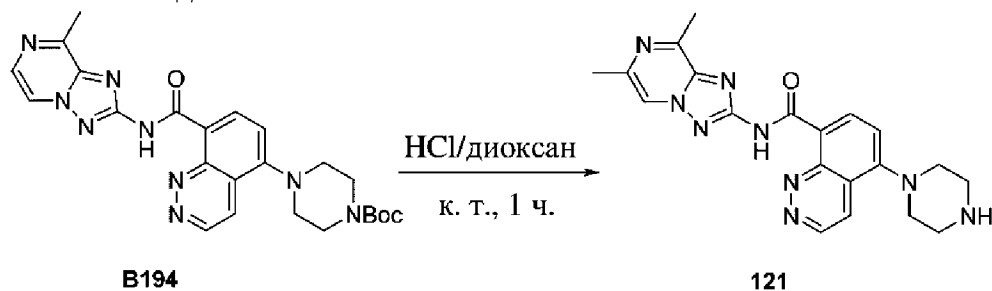
Пример 38. Синтез соединения 121

Синтез промежуточного соединения B194



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил) пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 2-бром-6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин (76,24 мг, 0,336 ммоль), Cs_2CO_3 (273,48 мг, 0,839 ммоль) и XantPhos-Pd- G_2 (16,19 мг, 0,028 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 63,88%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

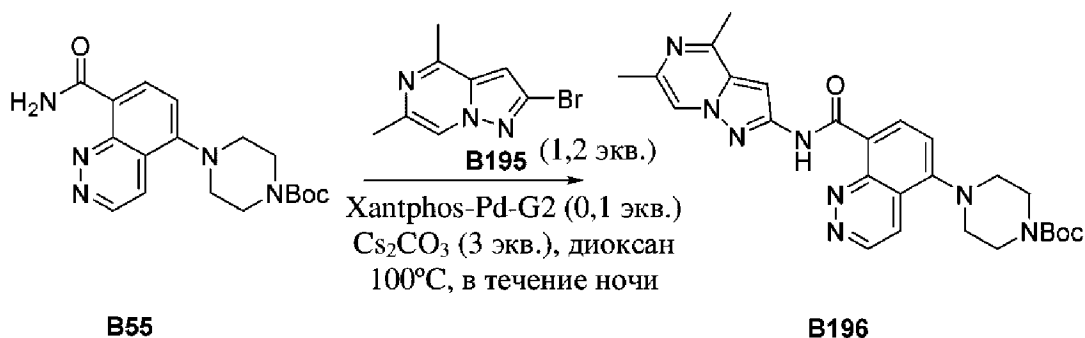
Синтез соединения 121



К трет-бутил-4-[8-([6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилату (90 мг, 0,179 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 10) с получением N-[6,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (5,1 мг, 7,07%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,57 (s, 1H), 9,54 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,21 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

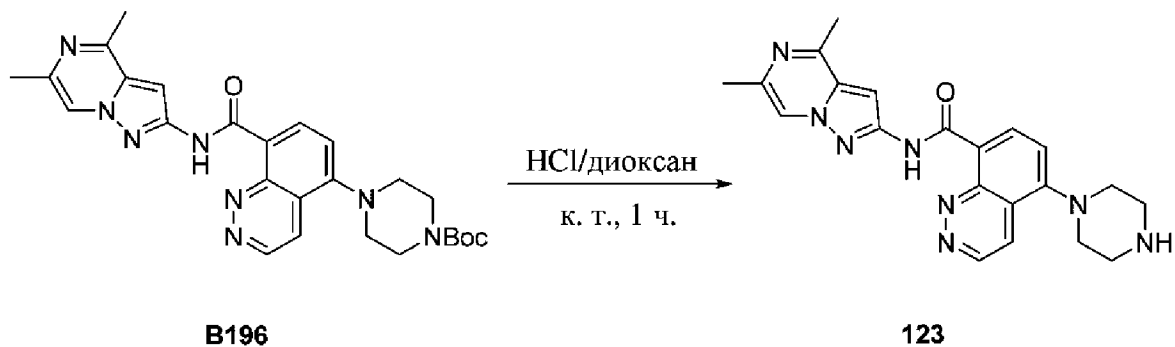
Пример 39. Синтез соединения 123

Синтез промежуточного соединения B196



трет-Бутил-4- (8-карбамоилциннолин-5-ил) пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 2-бром-4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин (75,90 мг, 0,336 ммоль), XantPhos-Pd-G₂ (16,19 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4- [8- ([4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (44 мг, 31,29%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 503 [M+H]⁺.

Синтез соединения 123

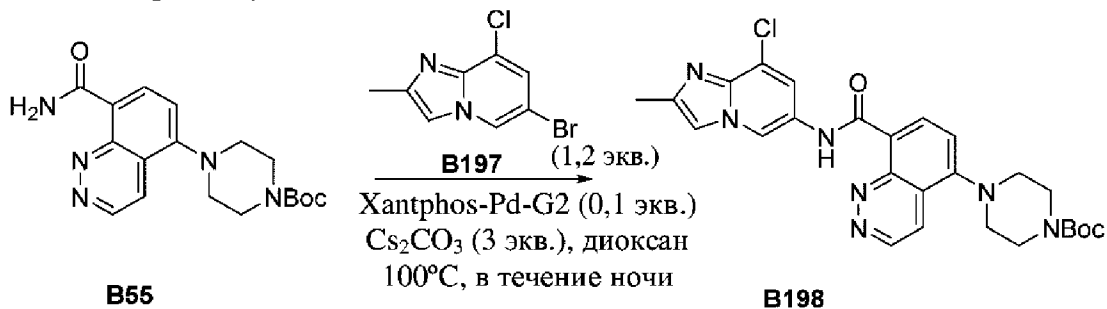


К раствору трет-бутил-4- [8- ([4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (44 мг, 0,088 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 11) с получением N-[4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (3,4 мг, 9,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES,

масса/заряд): 403 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,48 (s, 1H), 9,54 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,45–8,39 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,14 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,01 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (d, $J=1,0$ Гц, 3H).

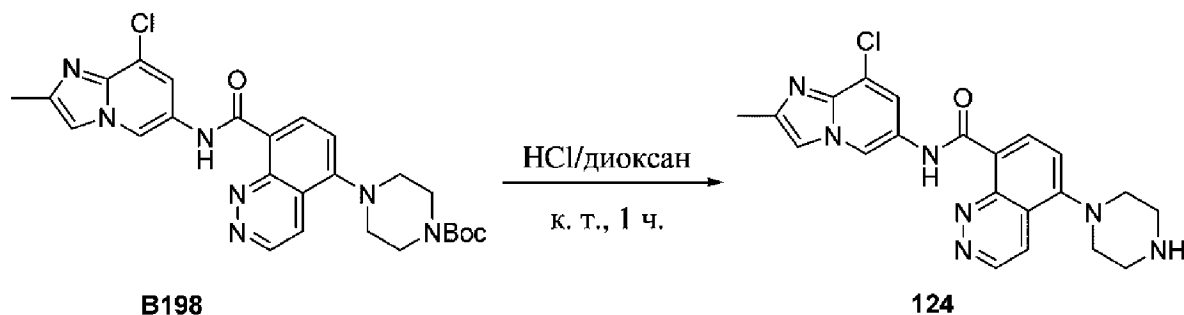
Пример 40. Синтез соединения 124

Синтез промежуточного соединения B198



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил) пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (82,43 мг, 0,336 ммоль), XantPhos-Pd-G₂ (16,19 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (87 мг, 59,57%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 522 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 124

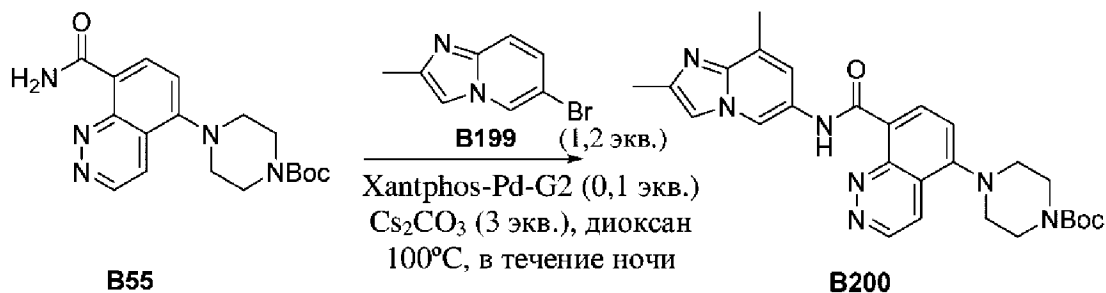


К раствору трет-бутил-4-[8-([8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил] пиперазин-1-карбоксилата (87,00 мг, 0,167 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре

в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 2) с получением N-[8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (6 мг, 8,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 422 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,10 (d, J=5,2 Гц, 4H), 3,01 (d, J=5,0 Гц, 4H), 2,37 (d, J=0,9 Гц, 3H).

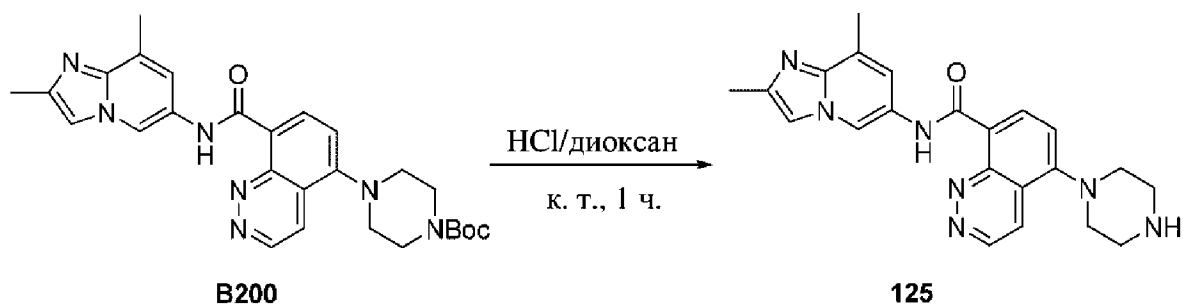
Пример 41. Синтез соединения 125

Синтез промежуточного соединения B200



трет-Бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,280 ммоль), 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (70,86 мг, 0,336 ммоль), XantPhos-Pd-G2 (16,19 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (273,48 мг, 0,840 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (58 мг, 41,33%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

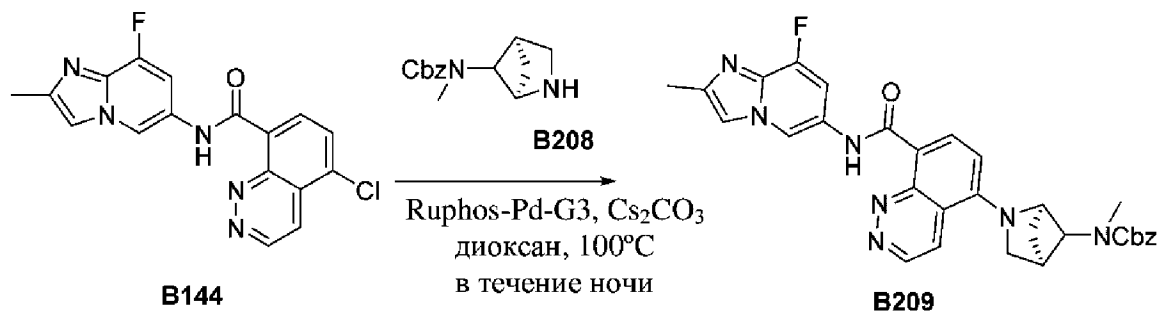
Синтез соединения 125



К раствору трет-бутил-4-[8-([2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (58 мг, 0,116 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 18) с получением N-[2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (26,6 мг, 57,30%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 402 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 9,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,26 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,11 (dd, J=6,6, 3,1 Гц, 4H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Гц, 3H).

Пример 42. Синтез соединения 160

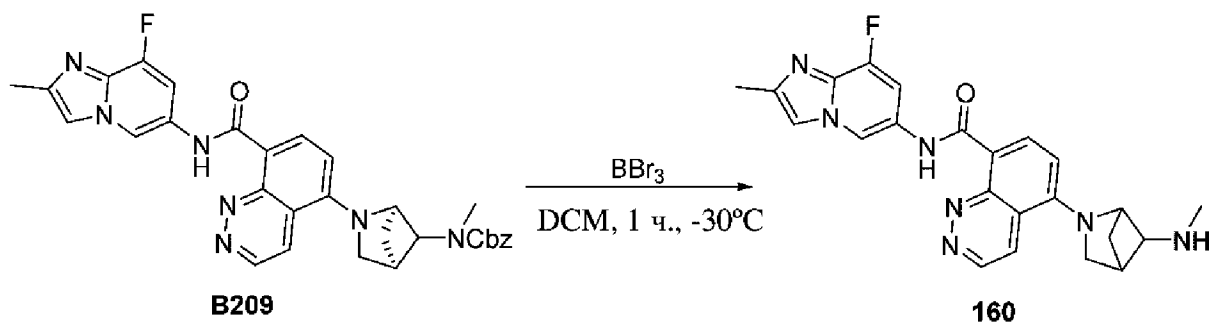
Синтез промежуточного соединения B209



5-Хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,281 ммоль), бензил-N-[(1R,4R)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил]-N-метилкарбамат (103,85 мг, 0,422 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (23,51 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*.

и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением бензил-N-[(1R,4R)-2-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил]-N-метилкарбамата (120 мг, 75,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 566 [M+H]⁺.

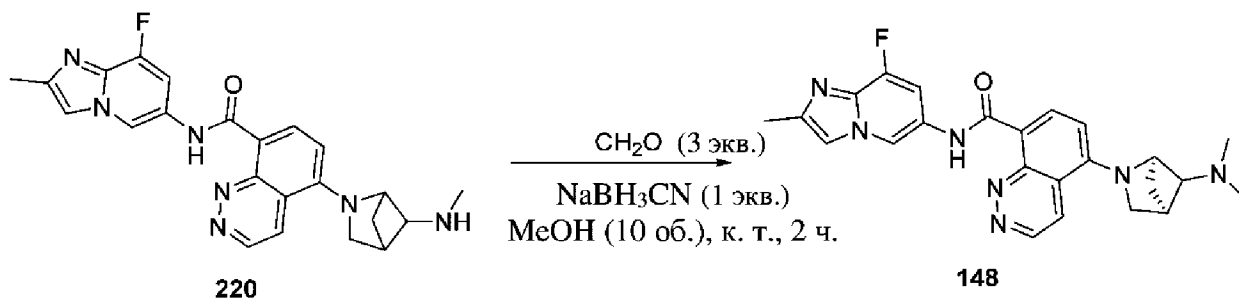
Синтез соединения 160



К бензил-N-[(1R,4R)-2-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил]-N-метилкарбамату (105 мг, 0,186 ммоль) в DCM (4 мл) по каплям добавляли трибромид бора (139,52 мг, 0,557 ммоль) при -30°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. в атмосфере азота, затем гасили метанолом (10 мл) при 0°C и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 22) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[5-(метиламино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил]циннолин-8-карбоксамид (3,6 мг, 4,49%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 432 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 9,46 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,22 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,75 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,36 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 1,27-1,13 (m, 1H).

Пример 43. Синтез соединения 148

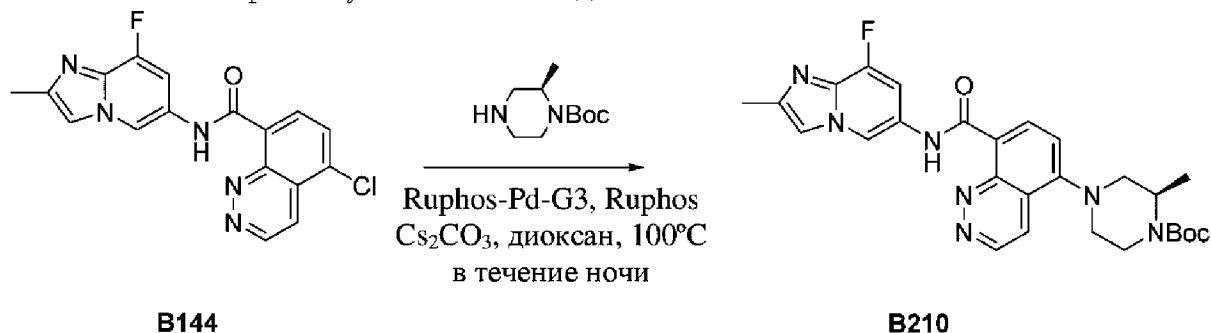
Синтез соединения 148



К смеси N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[(1R,4R)-5-(метиламино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил]циннолин-8-карбоксамида (78 мг, 0,181 ммоль) и формальдегида (16,28 мг, 0,543 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли NaBH_3CN (11,36 мг, 0,181 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 9, градиент 1) с получением 5-[(1R,4R)-5-(диметиламино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (3,6 мг, 4,47%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 9,39 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 9,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,95–7,90 (m, 1H), 7,35 (dd, $J=12,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,60 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,92 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,36 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,56 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,32 (d, $J=7,9$ Гц, 1H).

Пример 44. Синтез соединения 147

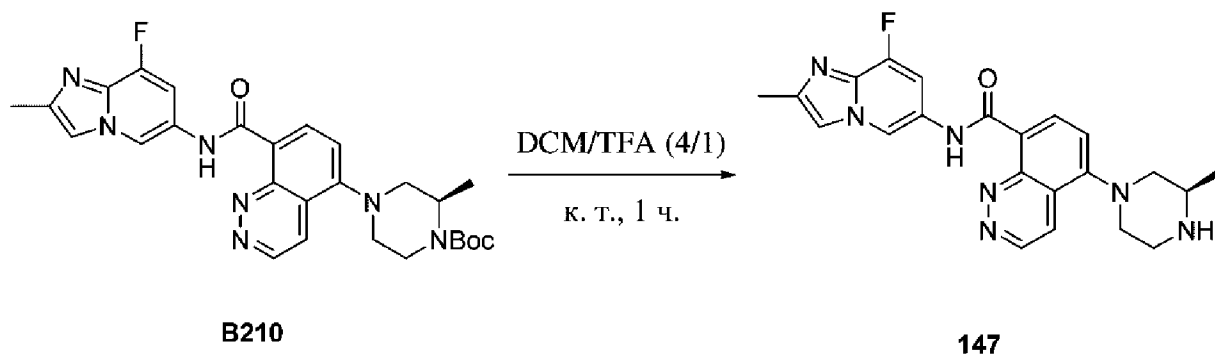
Синтез промежуточного соединения B210



Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (70 мг, 0,19 ммоль), трет-бутил-(2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (59,1 мг, 0,29 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (16,4 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (18,3 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (192,3 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (водн.) (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-(2R)-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (65,0 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 520 [M+H]⁺.

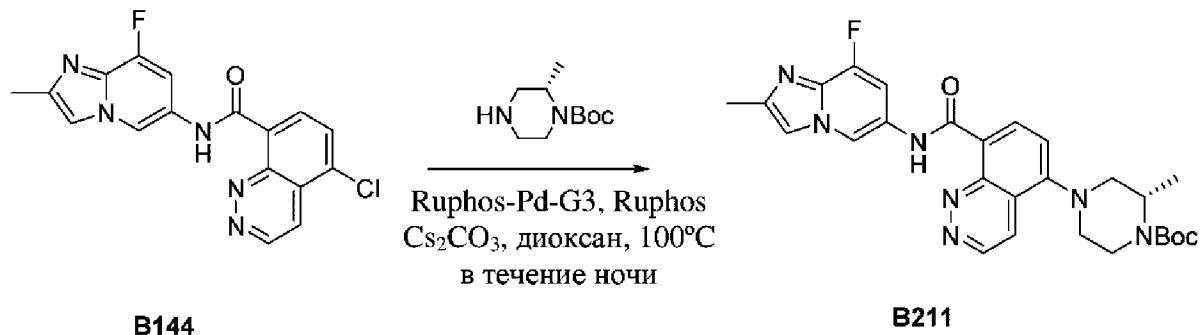
Синтез соединения 147



Раствор трет-бутил-(2R)-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,12 ммоль) в смеси DCM (0,80 мл) и TFA (0,20 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт (40 мг) очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 12) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксамида (26,1 мг, 49,44%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 420 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,13-2,97 (m, 3H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -131,80.

Пример 45. Синтез соединения 146

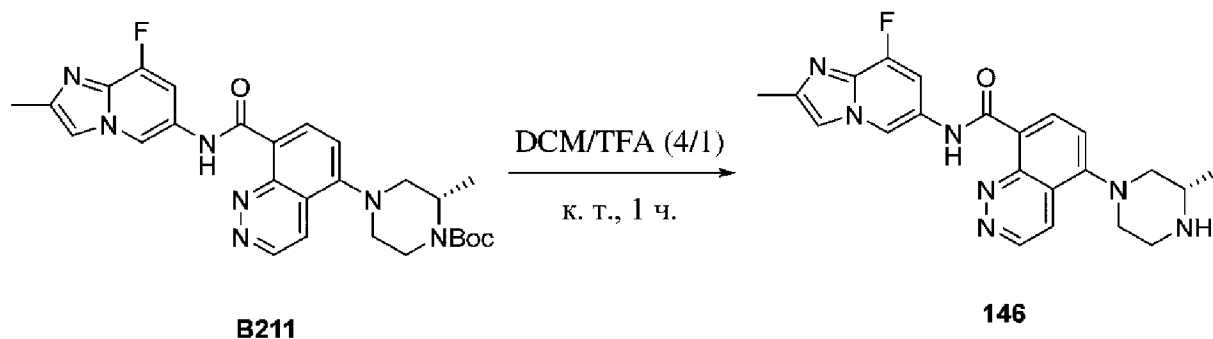
Синтез промежуточного соединения B211



Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (70 мг, 0,19 ммоль), трет-бутил-(2S)-

2-метилпиперазин-1-карбоксилата (59,1 мг, 0,29 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (16,4 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (18,3 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (192,3 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). 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]-5-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксамида (65,0 мг, 78,75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 520 [M+H]⁺.

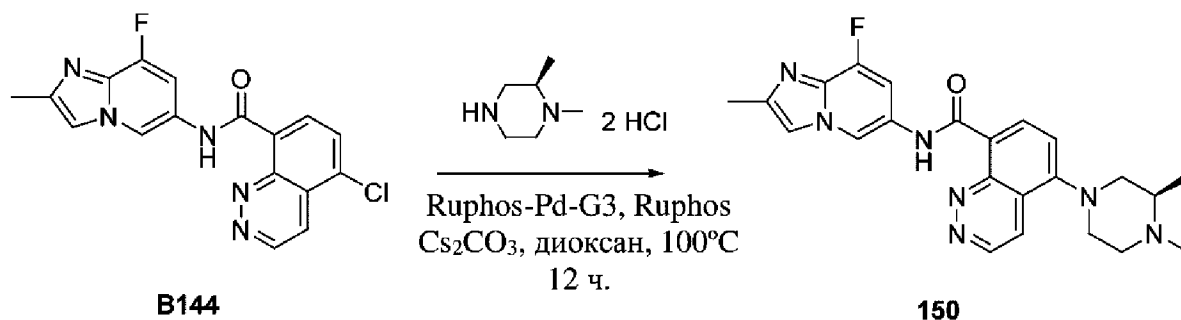
Синтез соединения 146



Раствор трет-бутил-(2S)-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,12 ммоль) в смеси DCM (0,80 мл) и TFA (0,20 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт (40 мг) очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 12) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-5-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксамида (29,7 мг, 56,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 420 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,13-2,97 (m, 3H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -131,80.

Пример 46. Синтез соединения 150

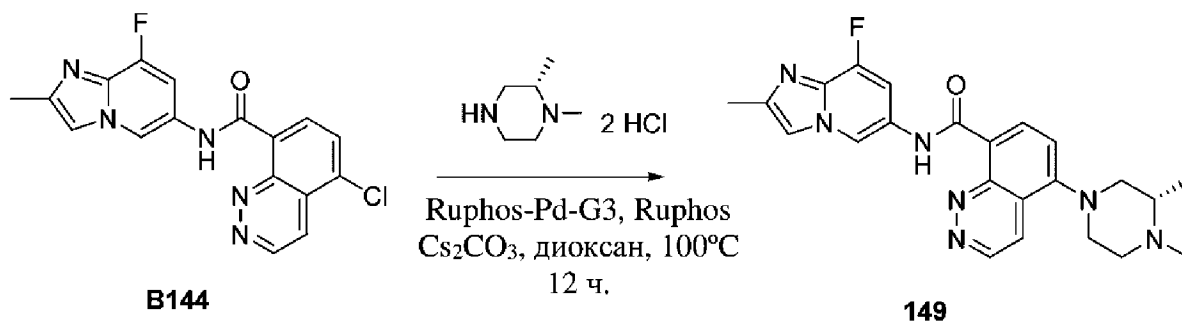
Синтез соединения 150



Смесь 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (80 мг, 0,22 ммоль), (2R)-1,2-диметилпиперазина (38,5 мг, 0,34 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (18,8 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (20,9 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (219,8 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (1,00 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (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 последующей препаративной HPLC (условие 9, градиент 2) с получением 5-[(3R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (26,0 мг, 26,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=12,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,03 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,91 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,68 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,36 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,79.

Пример 47. Синтез соединения 149

Синтез соединения 149

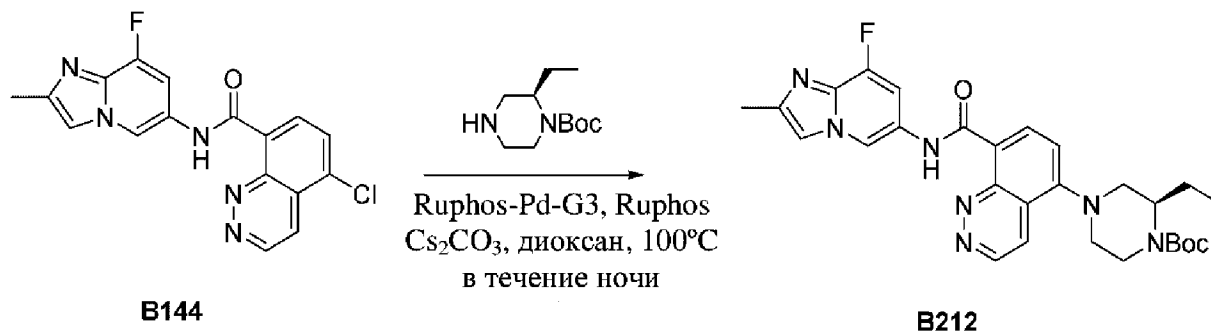


Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (80 мг, 0,22 ммоль), (2S)-1,2-

диметилпиперазина (38,5 мг, 0,34 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (18,8 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (20,9 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (219,8 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH=10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 9, градиент 2) с получением 5-[(3S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (35,6 мг, 36,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 434 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,03 (t, J=10,2 Гц, 1H), 2,91 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,36 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,2 Гц, 3H). **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,79.

Пример 48. Синтез соединения 152

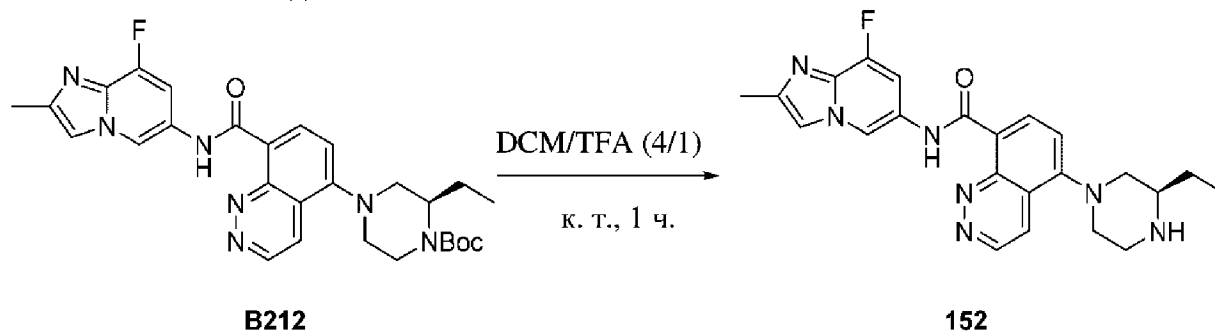
Синтез промежуточного соединения В212



Смесь 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (60 мг, 0,17 ммоль), трет-бутил-(2R)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (54,2 мг, 0,25 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (14,1 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (15,7 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (164,8 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (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- (2R)-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 70%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 534 [M+H]⁺.

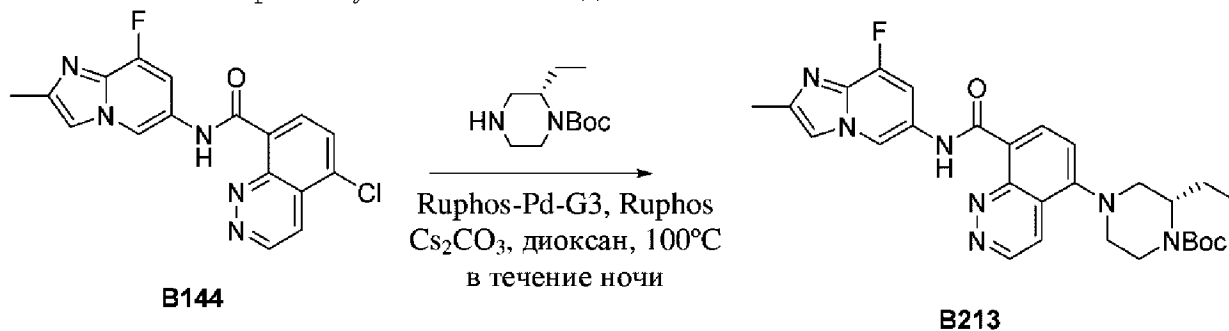
Синтез соединения 152



Раствор трет-бутил- (2R)-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) в смеси DCM (1,6 мл) и TFA (0,4 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 12) с получением 5-[(3R)-3-этилпиперазин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (22,8 мг, 39,8%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 434 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,68 (p, J=1,8 Гц, 2H), 2,37 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,41 (p, J=7,4 Гц, 2H), 0,95 (t, J=7,5 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -131,80.

Пример 49. Синтез соединения 151

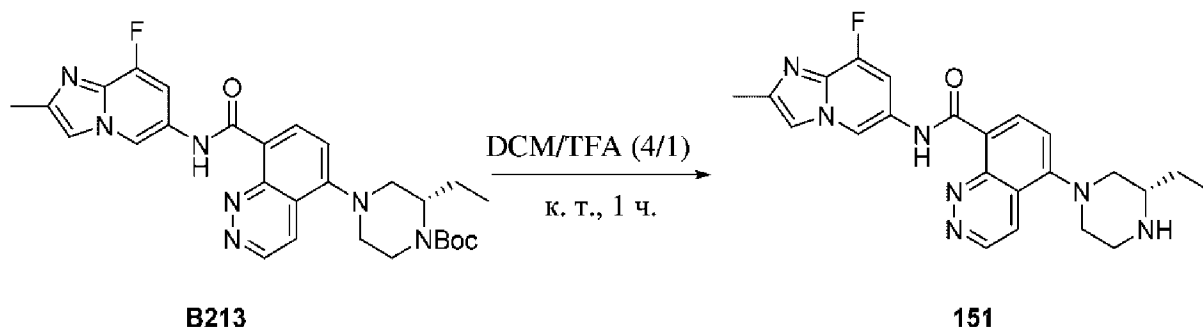
Синтез промежуточного соединения B213



Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-

ил]циннолин-8-карбоксамида (60 мг, 0,17 ммоль), трет-бутил-(2S)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (54,2 мг, 0,25 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (14,1 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (15,7 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (164,8 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (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-(2S)-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 72,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

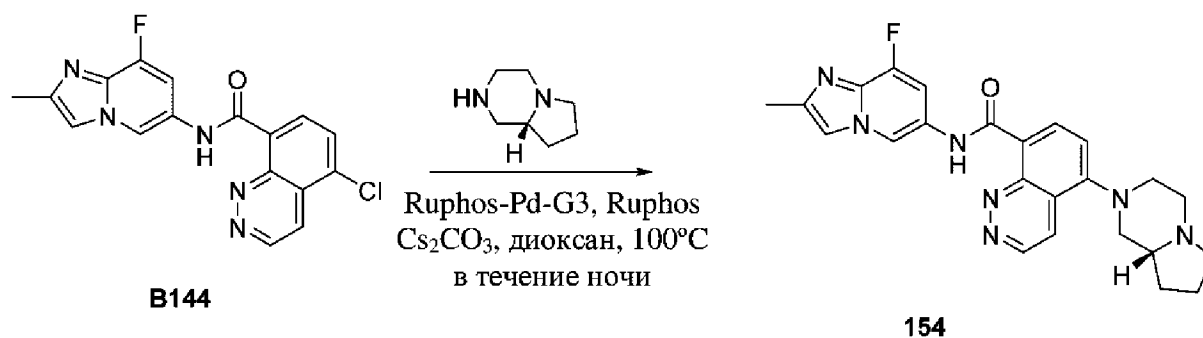
Синтез соединения 151



Раствор трет-бутил-(2S)-2-этил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,13 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 остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 12) с получением 5-[(3S)-3-этилпиперазин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (20,9 мг, 36,1%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15 (s, 1H), 9,51 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=3,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=12,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,68 (p, $J=1,8$ Гц, 2H), 2,37 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,41 (p, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,95 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -131,80.

Пример 50. Синтез соединения 154

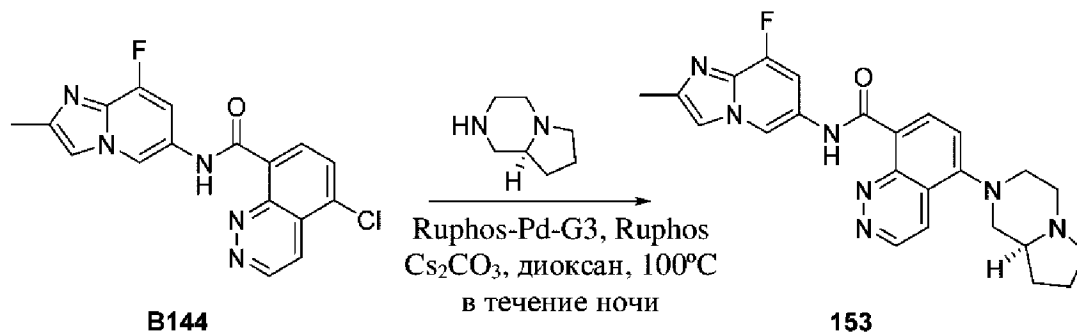
Синтез соединения 154



Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (50 мг, 0,14 ммоль), (8aR)-октагидропирроло[1,2-а]пиразина (26,6 мг, 0,21 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (11,7 мг, 0,01 ммоль), RuPhos (13,1 мг, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (137,4 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (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 последующей препаративной HPLC (условие 9, градиент 3) с получением 5-[(8aR)-гексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (12,2 мг, 19,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,23 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=3,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=12,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,45 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,74 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,55 (dd, $J=11,0, 3,0$ Гц, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,19 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,40 (td, $J=10,9, 6,7$ Гц, 1H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,79, -131,85.

Пример 51. Синтез соединения 153

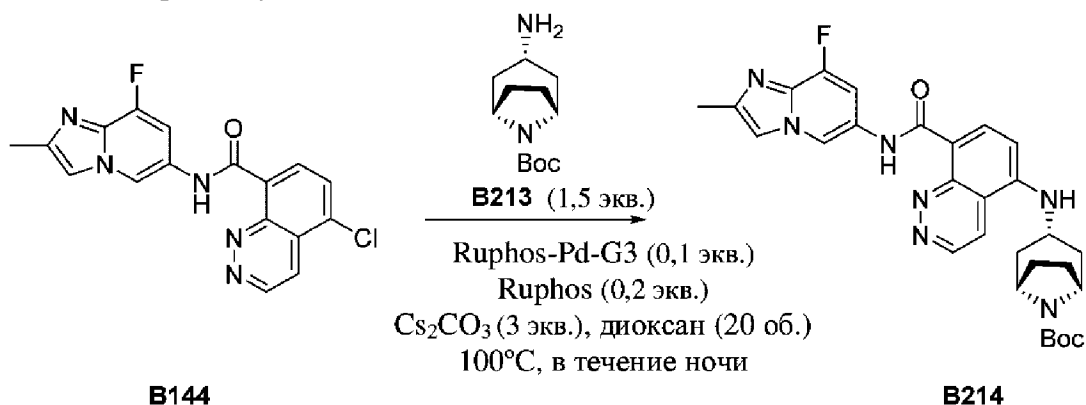
Синтез соединения 153



Раствор 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (50 мг, 0,14 ммоль), (8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пиазина (26,6 мг, 0,21 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (11,7 мг, 0,01 ммоль), RuPhos (13,1 мг, 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (137,4 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH=10:1) с последующей хиральной HPLC (условие 1, градиент 1) с получением 5-[(8aS)-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиазин-2-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (10,9 мг, 17,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 446 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98–7,92 (m, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,56 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3,45 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,18–2,97 (m, 3H), 2,74 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,68–2,65 (m, 1H), 2,58–2,53 (m, 1H), 2,41–2,34 (m, 3H), 2,20 (q, J=8,7 Гц, 1H), 1,92–1,64 (m, 3H), 1,40 (td, J=11,0, 6,9 Гц, 1H). **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, DMSO) δ -131,79.

Пример 52. Синтез соединения 156

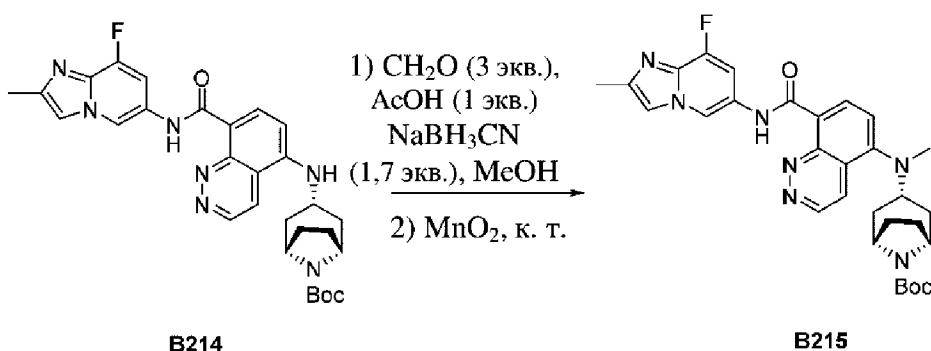
Синтез промежуточного соединения B214



К смеси 5-хлор-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,281 ммоль), трет-бутил-(экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (95,42 мг, 0,422 ммоль), палладацикла RuPhos 3-го поколения (23,51 мг, 0,028 ммоль) и RuPhos (26,23 мг, 0,056 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (274,75 мг, 0,843 ммоль) при комнатной температуре

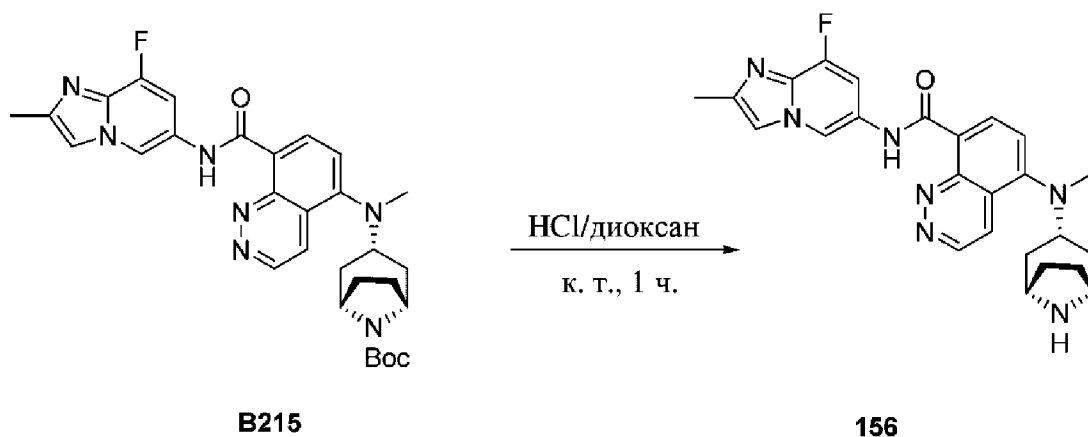
в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением трет-бутил-(экзо)-3-[[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 78,24%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 546 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B215



трет-Бутил-(экзо)-3-[[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил]амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (120 мг, 0,220 ммоль), AcOH (13,21 мг, 0,220 ммоль) и формальдегид (19,81 мг, 0,660 ммоль) объединяли в метаноле (4 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем порциями добавляли NaBH₃CN (23,50 мг, 0,374 ммоль) при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 2 ч. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли в DCM и объединяли с MnO₂ (56,8 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью DCM (3×10 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(экзо)-3-[[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил] карбамоил) циннолин-5-ил] (метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 56,87%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 560 [M+H]⁺.

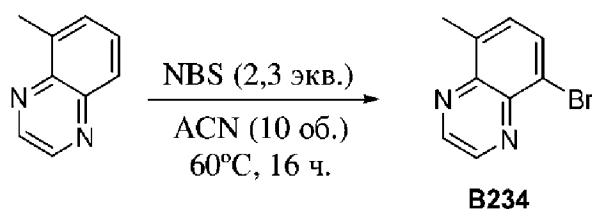
Синтез соединения 156



К трет-бутил-(экзо)-3-[[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)циннолин-5-ил](метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (70 мг, 0,125 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 18) с получением 5-[(экзо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил(метил)амино]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]циннолин-8-карбоксамида (18 мг, 31,32%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 460 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,68 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,54 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,53 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=11,4, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,96 (dq, J=11,2, 5,5, 5,1 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 3H), 2,30 (t, J=12,8 Гц, 2H), 2,12 (dd, J=13,7, 8,3 Гц, 4H), 1,98 (dd, J=14,7, 8,8 Гц, 2H).

Пример 53. Синтез соединения 157

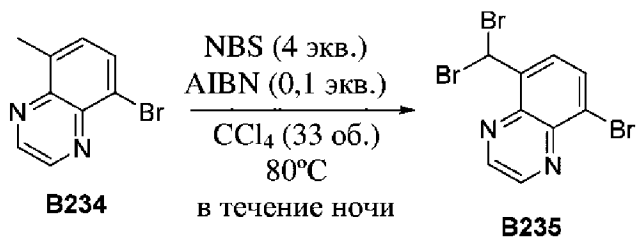
Синтез промежуточного соединения B234



5-Метилхиноксалин (20 г, 138,718 ммоль) и NBS (56,79 г, 319,052 ммоль) объединяли в ацетонитриле (200 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 60°C, затем гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали

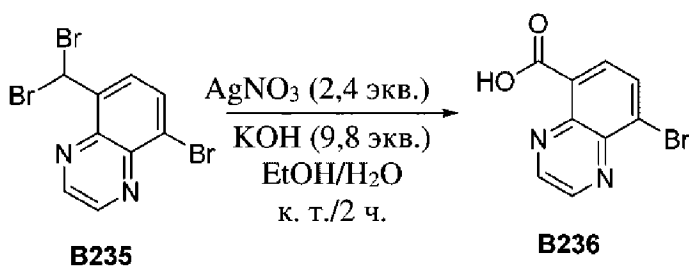
этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (10:1) с получением 5-бром-8-метилхиноксалина (18 г, 58,17%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B235



Смесь 5-бром-8-метилхиноксалина (1 г, 4,483 ммоль), 5-бром-8-метилхиноксалина (10 г, 44,828 ммоль) и NBS (31,91 г, 179,313 ммоль) в CCl_4 перемешивали при 80°C в течение ночи, затем гасили смесью льда и раствора NaHSO_3 (водн.) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью гексан/этилацетат (5:1) с получением 5-бром-8-(дибромметил)хиноксалина (12 г, 70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

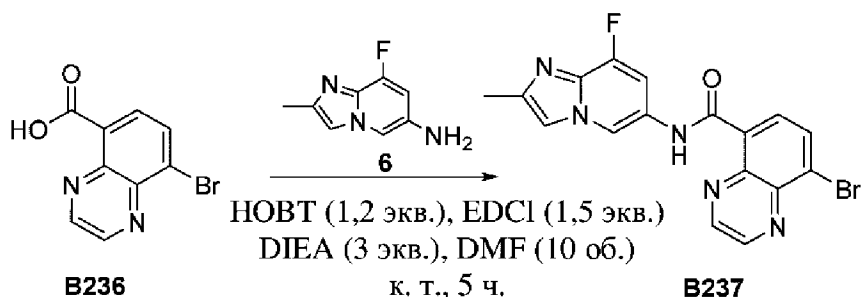
Синтез промежуточного соединения B236



5-Бром-8-(дибромметил)хиноксалин (5 г, 13,128 ммоль) и AgNO_3 (8,9 г, 52,381 ммоль) объединяли в смеси этанола (42 мл) и H_2O (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением KOH (7,37 г, 131,280 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 8-бромхиноксалин-5-карбоновой кислоты (500 мг, 15,05%)

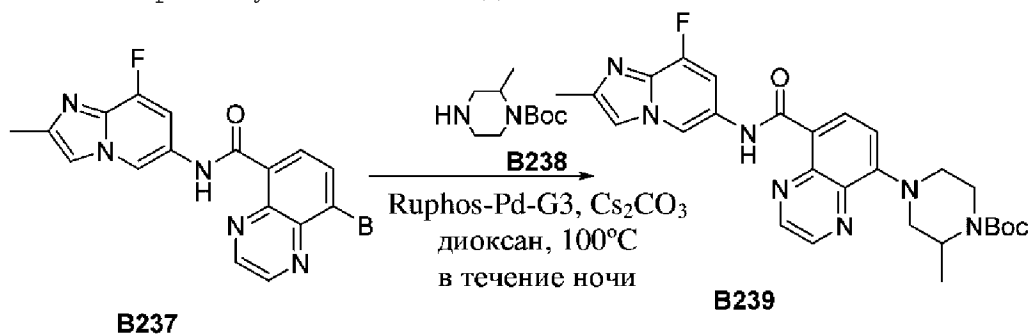
в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 253 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B237



8-Бромхиноксалин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,395 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (65,27 мг, 0,395 ммоль), EDCI (90,91 мг, 0,474 ммоль), HOBT (80,10 мг, 0,593 ммоль) и DIEA (153,22 мг, 1,186 ммоль) объединяли в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем гасили водой при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 8-бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиноксалин-5-карбоксамида (70 мг, 44%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 400 [M+H]⁺.

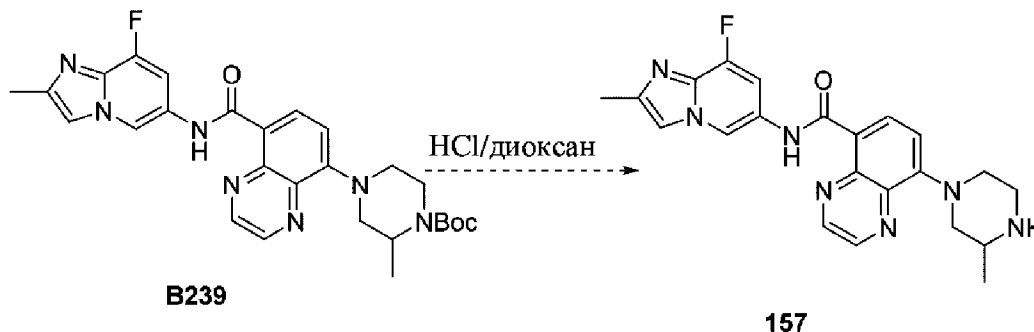
Синтез промежуточного соединения B239



8-Бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиноксалин-5-карбоксамид (60 мг, 0,150 ммоль), трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (30,03 мг, 0,150 ммоль), палладацикл RuPhos 3-го поколения (12,54 мг, 0,015 ммоль) и Cs₂CO₃ (146,54 мг, 0,450 ммоль) объединяли в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH

(10:1) с получением трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 77%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 520 [M+H]⁺

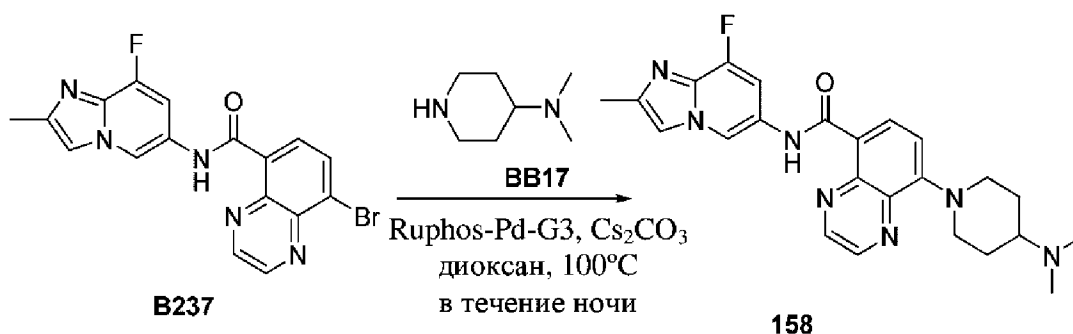
Синтез соединения 157



К трет-бутил-4-[8-([8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилату (63 мг) в 1,4-диоксане добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (условие 1, градиент 1) с получением N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-8-(3-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (13,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 420+H⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,13 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,10 (d, J=10,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 3H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,71 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 54. Синтез соединения 158

Синтез соединения 158

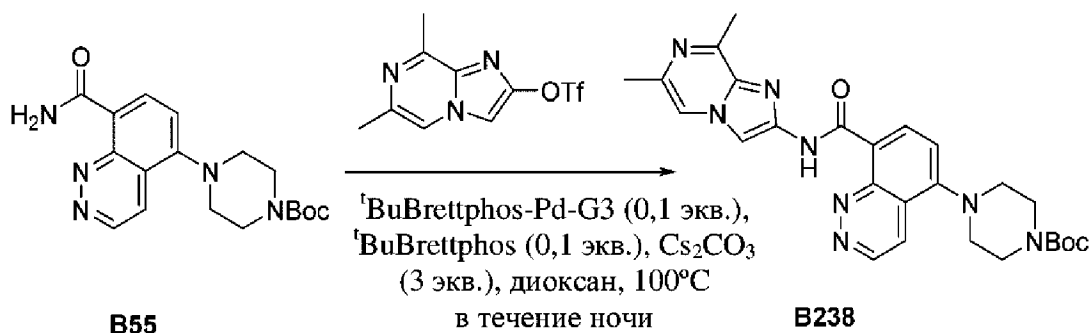


8-Бром-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,250 ммоль), N,N-диметилпиперидин-4-амин (32,04 мг, 0,250 ммоль), палладацикл

RuPhos 3-го поколения (20,9 мг, 0,025 ммоль) и Cs_2CO_3 (244 мг, 0,750 ммоль) объединяли в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота, затем гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×2 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 (10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 1, градиент 19) с получением 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиноксалин-5-карбоксамид (18,5 мг, 16,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (s, 1H), 9,28 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 9,12 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 9,04 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,50–7,42 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,01 (t, $J=11,9$ Гц, 2H), 2,36 (s, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,92 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,67 (q, $J=10,8$ Гц, 2H).

Пример 55. Синтез соединения 121

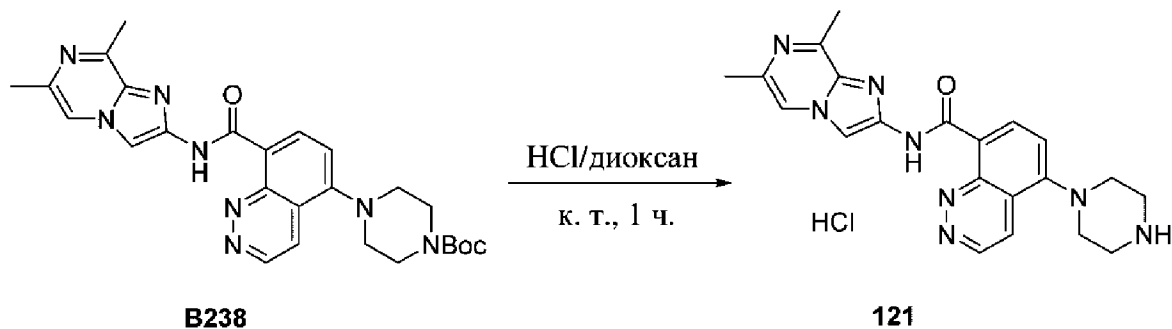
Синтез промежуточного соединения B238



К смеси трет-бутил-4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.) и 6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-2-илтрифторметансульфоната (99,13 мг, 0,336 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) частями добавляли *t*-BuBrettPho-Pd-G3 (25,368 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.), *t*-BuBrettPhos (13,56 мг, 0,028 ммоль, 0,10 экв.) и Cs_2CO_3 (273,48 мг, 0,840 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением

остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC, элюировали смесью DCM/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[8-([6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (10 мг, 7,11%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 503 [M+H]⁺.

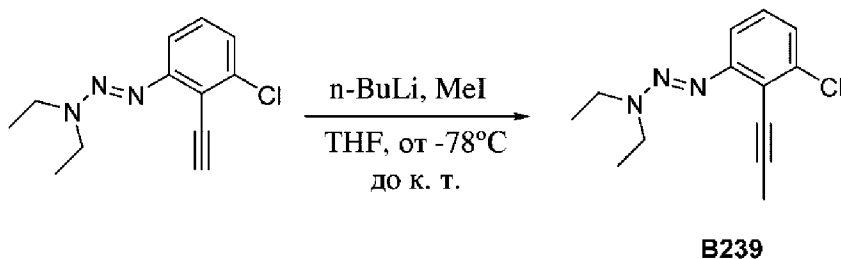
Синтез соединения 121



К трет-бутил-4-[8-([6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил]карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилату (10,00 мг, 0,020 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 8, градиент 2) с получением гидрохлорида N-[6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил]-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (4,3 мг, 53,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 9,61 (d, J=5,9 Гц, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,76 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,56 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Пример 56. Синтез соединения 159

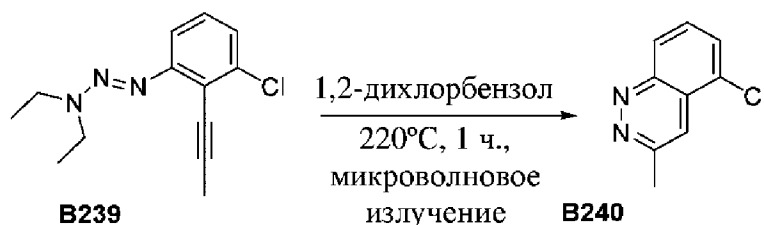
Синтез промежуточного соединения B239



К раствору (1E)-1-(3-хлор-2-этинилфенил)-3,3-диэтилтриаз-1-ена (5 г, 21,21 ммоль, 1,00 экв.) в THF (50 мл, 617,15 ммоль, 29,09 экв.) по каплям добавляли n-BuLi (1,63 г, 25,45 ммоль, 1,2 экв.)

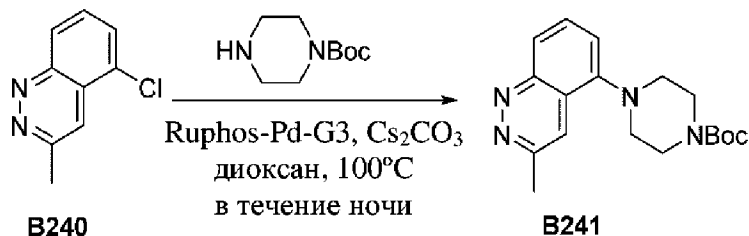
при -78°C в атмосфере азота. К реакционной смеси частями добавляли MeI (6,02 г, 42,424 ммоль, 2 экв.) в течение 30 мин. при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (3:1) с получением (1E)-1-[3-хлор-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил]-3,3-диэтилтриаз-1-ена (3,3 г, 62,29%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B240



Раствор (1E)-1-[3-хлор-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил]-3,3-диэтилтриаз-1-ена (3 г, 12,01 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-дихлорбензоле (30,00 мл, 204,08 ммоль, 16,99 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при 220°C в атмосфере азота с применением микроволнового излучения. Полученный раствор очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (2:1) с получением 5-хлор-3-метилциннолина (700 мг, 32,62%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

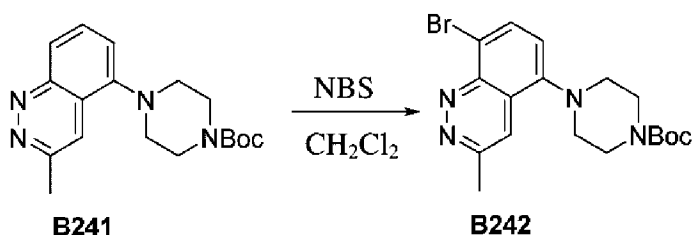
Синтез промежуточного соединения 241



К смеси 5-хлор-3-метилциннолина (180 мг, 1,008 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (281,54 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (1,8 мл, 21,247 ммоль, 21,08 экв.) добавляли палладацикл RuPhos 3-го поколения (42,14 мг, 0,050 ммоль, 0,05 экв.) и Cs_2CO_3 (985,01 мг, 3,024 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь

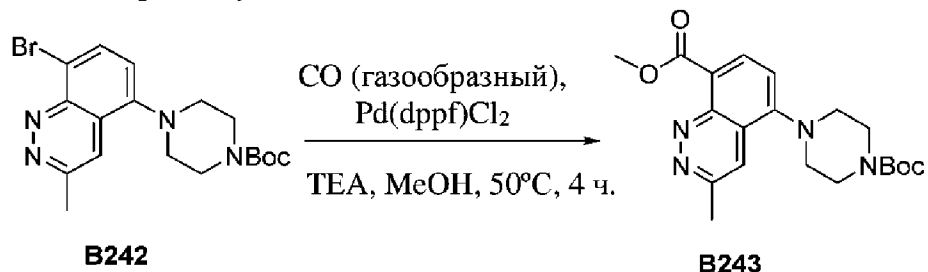
перемешивали при 100°C в течение 20 ч., затем охлаждали до комнатной температуры, разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем, 30% ЕА в РЕ) с получением трет-бутил-4-(3-метилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (124 мг, 32,8%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 407 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B242



К раствору трет-бутил-4-(3-метилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90,00 мг, 0,274 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (0,90 мл, 0,011 ммоль, 0,04 экв.) добавляли NBS (37,81 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученный раствор разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (40% ЕА в РЕ) с получением трет-бутил-4-(8-бром-3-метилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (54 мг, 49,1%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 407 [M+H]⁺.

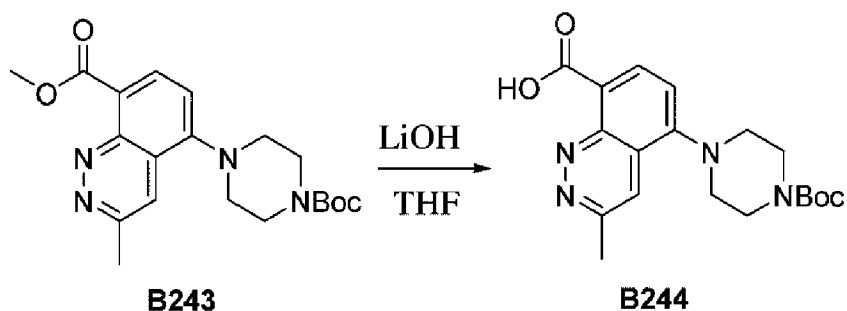
Синтез промежуточного соединения B243



Смесь трет-бутил-4-(8-бром-3-метилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (116,00 мг, 0,025 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (23,20 мг, 0,002 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (86,45 мг, 0,075 ммоль, 3,00 экв.) в метаноле (1 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере монооксида углерода (1 атм) в течение 5 ч. Полученную

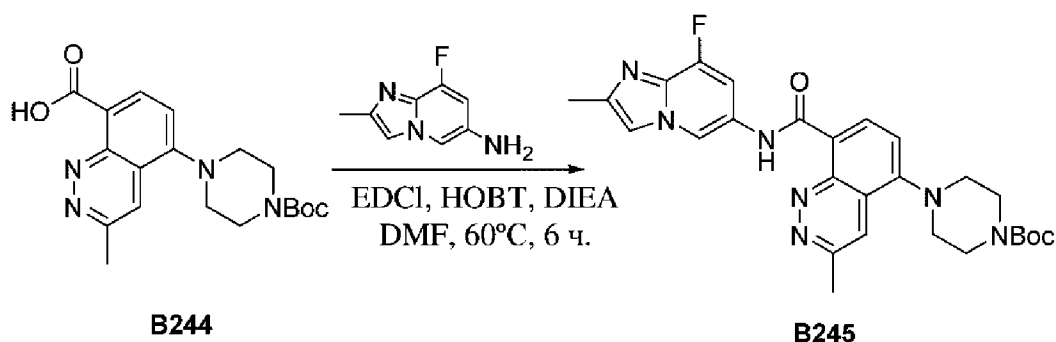
смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем, 40% ЕА в РЕ) с получением метил-5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метилциннолин-8-карбоксилата (94 мг, 85,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 387 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B244



К перемешиваемому раствору метил-5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метилциннолин-8-карбоксилата (96 мг, 0,026 ммоль, 1,00 экв.) в THF (1 мл) добавляли LiOH (18,0 мг, 0,078 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метилциннолин-8-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (150 мг, 60%). **LCMS** (ES, масса/заряд): 373 [M+H]⁺.

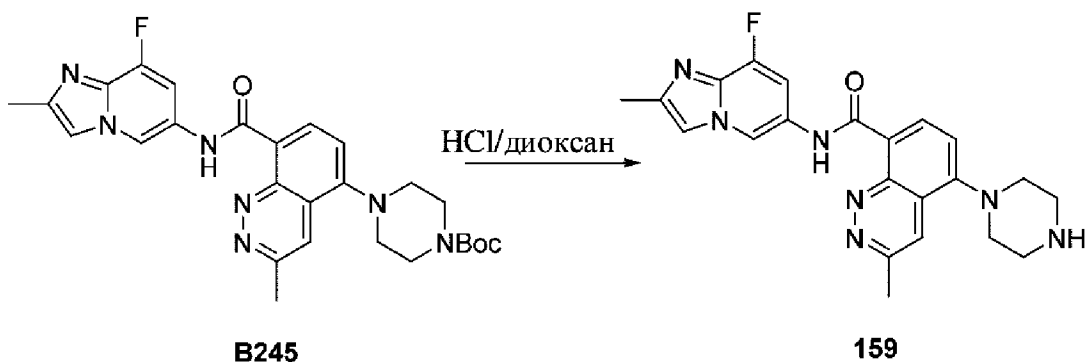
Синтез промежуточного соединения B245



Смесь 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метилциннолин-8-карбоновой кислоты (80 мг, 0,215 ммоль, 1,00 экв.), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (42,58 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.), EDC.HCl (40,02 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (34,83 мг, 0,258 ммоль, 1,2 экв.) и диэтиламина (31,42 мг, 0,430 ммоль, 2 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали в течение 6 ч. при

60°C. Раствор разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (40% ЕА в РЕ) с получением трет-бутил-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метилциннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (74 мг, 68,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 520 [M+H]⁺.

Синтез соединения 159



К раствору трет-бутил-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (26,0 мг, 0,381 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 23) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (3,0 мг, 5,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 420 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 3,12-3,05 (m, 4H), 3,04-2,95 (m, 7H), 2,36 (s, 3H).

Пример 57. 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 (CJ). 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 HTT, вместе с контрольным геном "домашнего хозяйства", представляющим собой GAPDH или GUSB, или PPIA, применяемым для нормализации. Вкратце, клеточную линию A673 или K562 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 TaqMan™ 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 (CJ)

Праймер 1 для гена HTT: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

Праймер 2 для гена HTT: GCCTGGAGATCCAGACTCA

Зонд CY5 для гена HTT:
/5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

Альтернативное соединение (AJ)

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 мкл для 96-луночного планшета и 50 мкл для 384-луночного планшета. Затем планшет с клетками помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO₂ 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 AJ, 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:

Стадия	Количество циклов	Темп.	Время
Стадия к. т.	1	50 $^{\circ}\text{C}$	5 мин.
Инактивация к. т./начальная денатурация	1	95 $^{\circ}\text{C}$	20 с
Аmplификация	40	95 $^{\circ}\text{C}$	3 с
		60 $^{\circ}\text{C}$	30 с

Анализ данных проводили сначала путем определения ΔCt по сравнению с геном домашнего хозяйства. Затем это значение ΔCt нормализовали против контроля с DMSO ($\Delta\Delta\text{Ct}$) 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 ΔCt , для НТТ-СJ и аналитического окна, составлявшего 9 ΔCt , для НТТ-АJ. 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 AC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой повышение количества AJ), в то же время понижение уровней мРНК CJ приведено в виде IC_{50} (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	НТТ АЈ, АС₅₀ (нМ)	НТТ СЈ, АС₅₀ (нМ)
100	В	В
101	В	В
103	В	С
104	С	С
105	С	С
106	С	В
107	В	С
108	С	С
109	С	С
110	С	С
111	С	С
112	С	С
113	С	С
114	Д	Д
115	Д	Д
116	Д	Д
117	С	С
118	В	В
119	С	С
120	Д	Д
121	Д	Д
122	С	С
123	С	С
124	С	С

№ соединения	НТТ АЈ, АС₅₀ (нМ)	НТТ СЈ, АС₅₀ (нМ)
125	С	С
126	Д	Д
127	С	С
128	В	В
129	С	С
130	С	С
131	С	С
132	С	С
133	С	С
134	С	С
135	С	В
136	С	С
137	В	В
138	С	С
139	С	С
140	С	С
141	С	С
144	Д	Д
146	В	В
147	С	С
148	С	С
149	С	С
150	С	С
151	С	С

№ соединения	HTT AJ, AC₅₀ (нМ)	HTT CJ, AC₅₀ (нМ)
152	C	C
153	B	B
154	C	C
155	D	D

№ соединения	HTT AJ, AC₅₀ (нМ)	HTT CJ, AC₅₀ (нМ)
156	D	D
157	B	B
158	B	B
159	B	B

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 CJ. BLAST применяли для подтверждения специфичности набора зондов и параметров, таких как температура плавления, содержание GC, размер ампликона, и димеризацию праймеров учитывали во время их конструирования. Данные про понижение уровней мРНК CJ для трех иллюстративных генов (HTT, SMN2 и мишень C) анализировали на данной панели, приведены в виде IC₅₀ (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрировано в таблице 3, где "А" представляет собой IC₅₀, составляющее менее 100 нМ, "В" представляет собой IC₅₀, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ, и "С" представляет собой IC₅₀, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ, и "D" представляет собой IC₅₀, составляющее более 10 мкМ.

Таблица 3. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
100	В	В	В
101	В	А	С
103	В	С	С
108	С	А	В
109	С	В	-

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
111	С	А	В
112	С	А	В
113	С	В	С
114	Д	Д	-
115	Д	Д	Д

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
116	Д	Д	Д
117	С	А	С
118	В	А	В
119	С	А	С
120	Д	А	Д
121	Д	В	Д
122	С	С	С
123	С	С	С
124	С	А	С
125	С	А	С
126	Д	Д	Д
127	С	А	С
128	В	А	В
129	С	А	-
130	С	А	-
131	С	А	В
132	С	А	А
133	С	А	С
134	С	А	С

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
137	В	А	В
138	С	А	С
140	С	А	Д
141	С	А	С
144	Д	Д	-
146	В	А	Д
147	С	А	С
148	С	С	С
149	С	А	С
150	С	А	С
151	С	А	Д
152	С	А	Д
153	В	А	С
154	С	А	В
155	Д	В	Д
156	Д	В	Д
157	В	А	С
158	В	А	С
159	В	А	С

Эквиваленты и объем

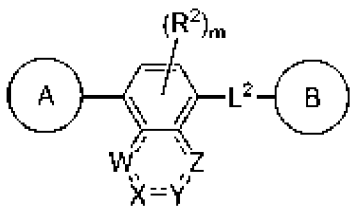
Данная заявка относится к разным выданным патентам, опубликованным заявкам на патенты, статьям в журналах и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных

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 (I):



(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 W, 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 W, 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, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-$, 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 -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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^{11} ;

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

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 гетероциклическое 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, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил или C_1 - C_6 -алкиленгетероарил; 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 $-OR^A$;

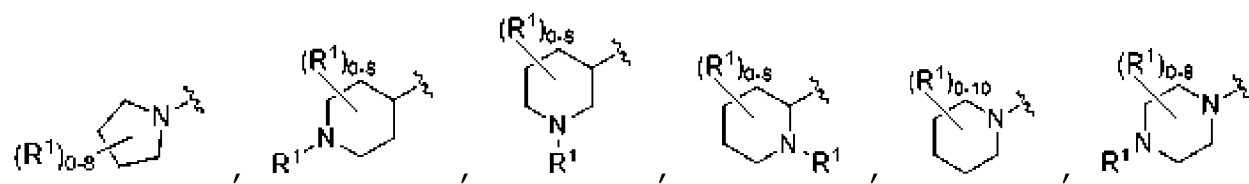
каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

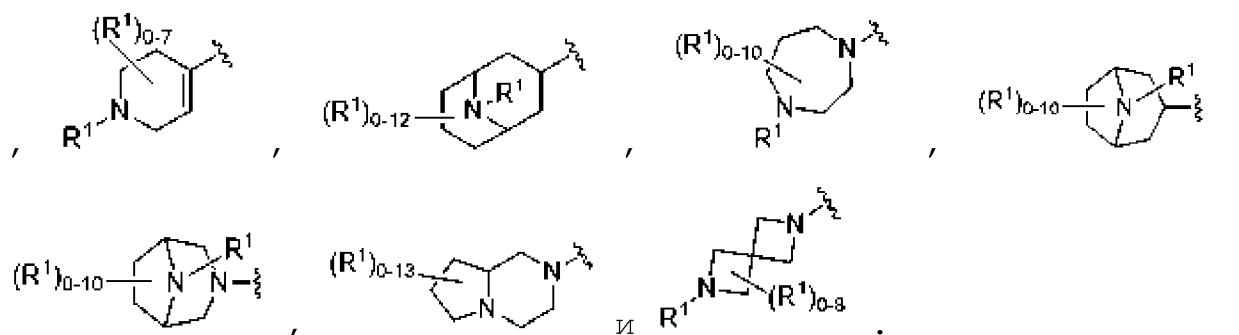
m равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где А представляет собой моноциклический или бициклический гетероциклил.

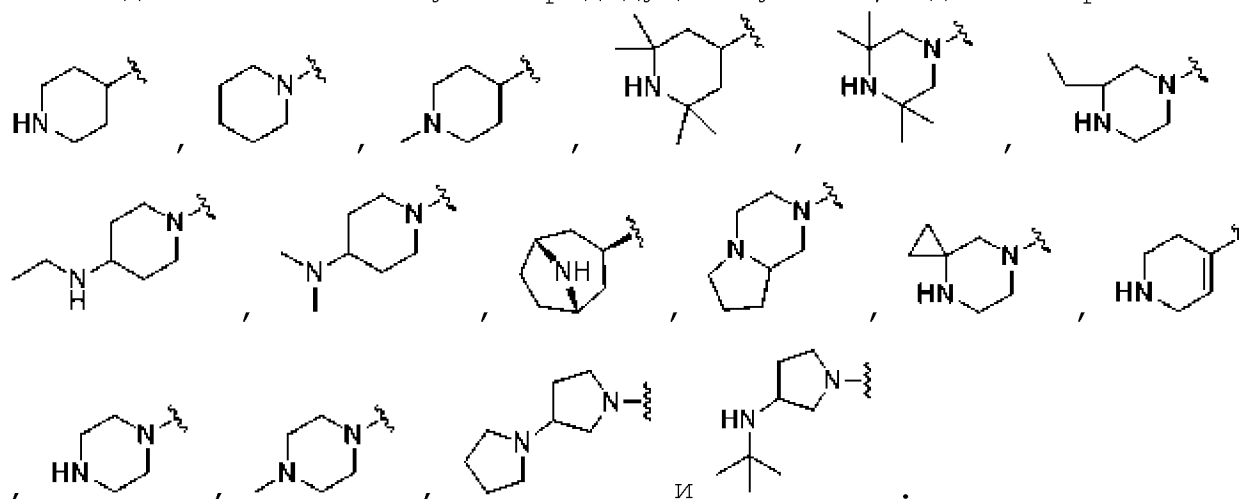
3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой азотсодержащий гетероциклил.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

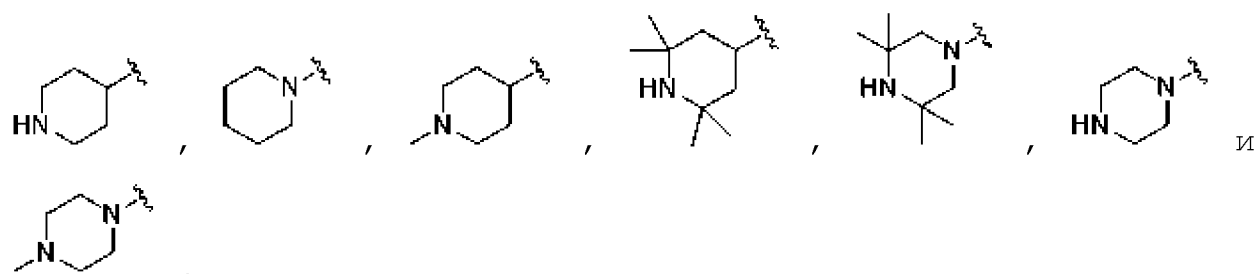




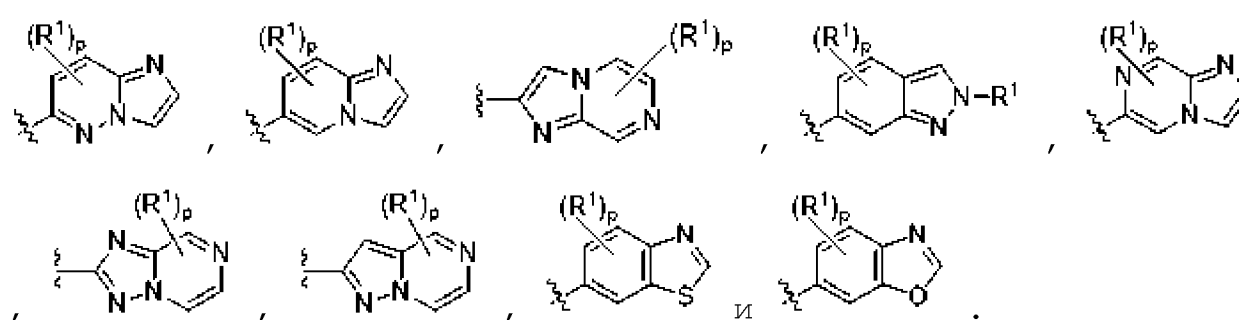
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



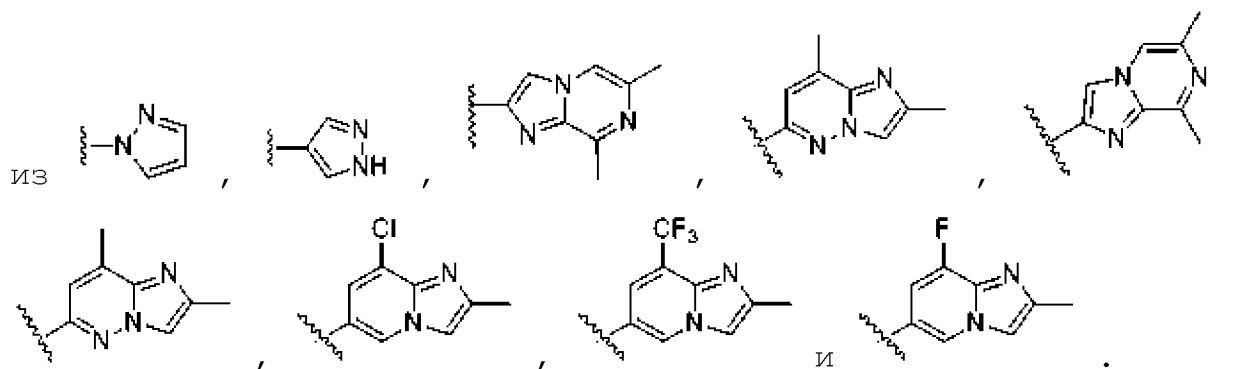
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из



8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран



9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В



10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где 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, L^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)-$ (например, $-C(O)NH-$).

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N или $N(R^{3c})$.

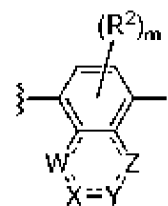
13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из W, X, Y и Z представляет собой $C(R^{3a})$ (например, CH), а каждый из других W, X, Y и Z независимо представляет собой N.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из по меньшей мере одного из X, Y и Z независимо представляет собой N.

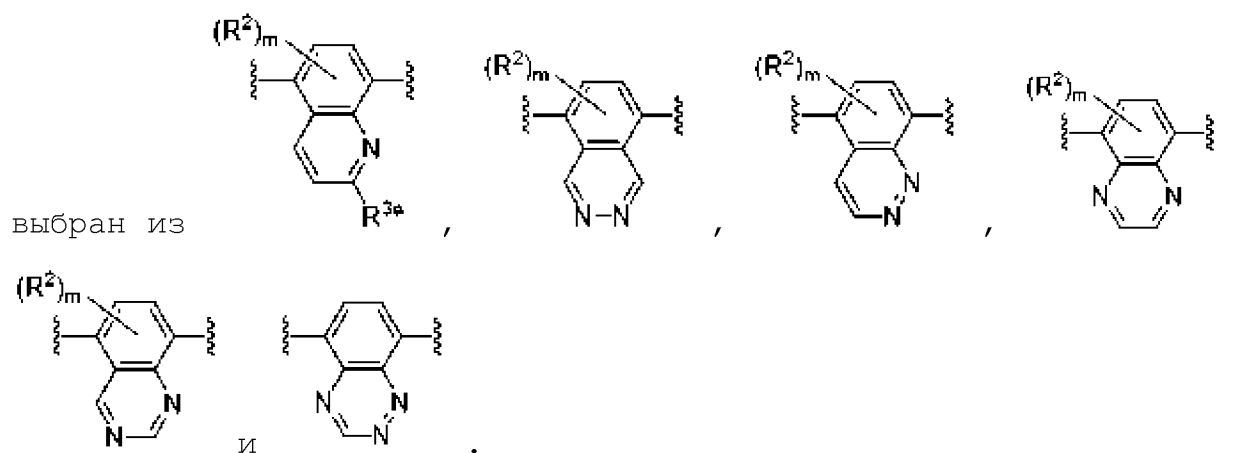
15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из по меньшей мере двух из X, Y и Z независимо представляет собой N.

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.

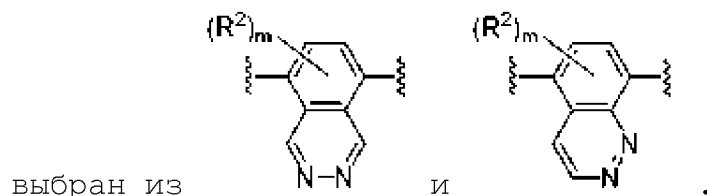
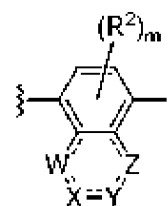
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой $C(R^{3a})$, и Y и Z независимо представляют собой N.



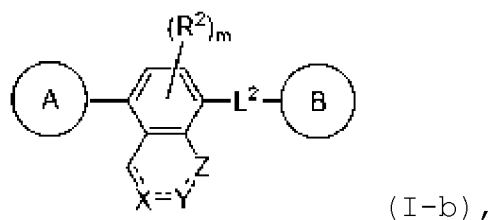
18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где



19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

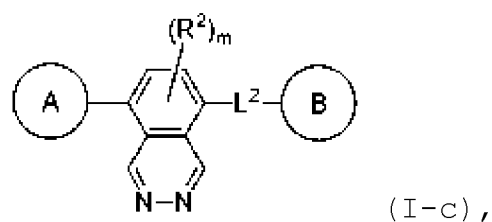


20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b) :



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, X, Y, Z, L², R², m и их подпеременные определены в п. 28.

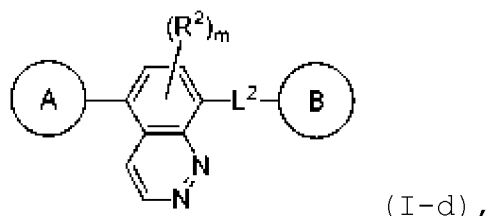
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c) :



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат,

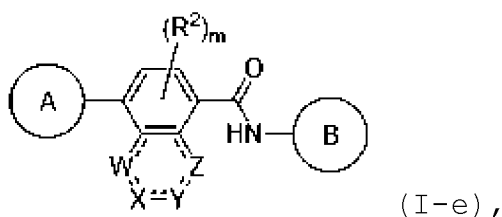
таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L², R², m и их подпеременные определены в п. 28.

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



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, X, Y, Z, L², R², m и их подпеременные определены в п. 28.

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



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, W, X, Y, Z, R², m и их подпеременные определены в п. 28.

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, РНК, 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, 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.

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 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