

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292476** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.22

(22) Дата подачи заявки
2021.02.28

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

(31) 62/983,537; 63/007,134; 63/040,474;
63/072,781; 63/126,491

(32) 2020.02.28; 2020.04.08; 2020.06.17;
2020.08.31; 2020.12.16

(33) US

(86) PCT/US2021/020160

(87) WO 2021/174170 2021.09.02

(71) Заявитель:

РЕМИКС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Рейнолдс Доминик, Силер Майкл
Уокер, Агравал Анант А., Вайанкур
Фредерик, Смит Питер, Хоппер
Аллен Т. (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.

202292476

A1

A1

202292476

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575477EA/085

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Притязание на приоритет

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

Предпосылки изобретения

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

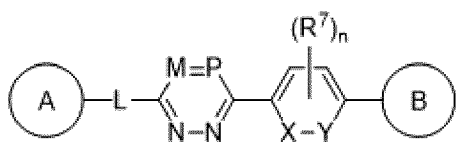
Сущность изобретения

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

snRNP U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac), или их комбинацию. В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для изменения композиции или структуры нуклеиновой кислоты (например, pre-mRNA или mRNA (например, pre-mRNA и mRNA, которая происходит из pre-mRNA), например, путем обеспечения повышения или понижения частоты сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления повышение или понижение частоты сплайсинга приводит к модулированию уровня вырабатываемого продукта гена (например, РНК или белка).

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

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



(I), или их фармацевтически приемлемые соль,

сольват, гидрат,

таутомер или стереоизомер, где каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O) $_x$ -, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ; каждый из М и Р независимо представляет собой C(R^2) или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}) или C(R^{5a}); каждый 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) $_x$ R^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или -OR^A; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; каждый R^4 представляет собой 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; R^{5a} 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, -NR^BR^C или -OR^F; R^{5b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C(O)R^D; каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -S(O) $_x$ 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 -

С₆галогеналкил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил, С₁-С₆алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -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 R¹⁰; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил или С₁-С₆алкиленгетероарил; R^F представляет собой водород, С₁-С₆алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; R¹⁰ представляет собой С₁-С₆алкил или галоген; каждый R¹¹ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Подробное описание

Выбранные химические определения

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

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

Если приведен диапазон значений, подразумевается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в рамках диапазона. Например, подразумевается, что "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 C₅-6алкил.

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 C_1 - C_{10} алкил (например, $-CH_3$). В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил.

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

Применяемый в данном документе термин "алкинил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 24 атомов углерода, одну или несколько углерод-углеродных тройных связей (" C_2 - C_{24} алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-10 атомов углерода (" C_2 - C_{10} алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-8 атомов углерода (" C_2 - C_8 алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-6 атомов углерода (" C_2 - C_6 алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2 атома углерода (" C_2 алкинил"). Одна или несколько углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутиниле) или концевыми (такими как в 1-бутиниле). Примеры C_2 - C_4 алкинильных групп включают этинил (C_2), 1-пропинил (C_3), 2-пропинил (C_3), 1-бутинил (C_4), 2-бутинил (C_4) и т. п. В каждом случае алкинильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкинил") или замещена ("замещенный алкинил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой

незамещенный 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 ("C₆арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце ("C₁₀арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит четырнадцать атомов углерода в кольце ("C₁₄арил"; например, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например, C₆-C₁₀-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 замещена, т. е. незамещена ("незамещенный арил") или замещена ("замещенный арил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C₆-C₁₄арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C₆-C₁₄арил.

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 в кольце с гетероатомом (например, 2-индолил), либо в кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например, 6-10-членный гетероарил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. В каждом случае гетероарильная группа может быть независимо замещена, т. е. незамещена ("незамещенный гетероарил") или замещена ("замещенный гетероарил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения

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

Применяемый в данном документе "циклоалкил" относится к радикалу, представляющему собой неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("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-1H-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 конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический циклоалкил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. "Циклоалкил" также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится в циклоалкильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. В каждом случае циклоалкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный циклоалкил") или замещена ("замещенный циклоалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C₃-C₁₀циклоалкил.

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

("замещенный гетероцикл") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероцикл.

Иллюстративные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азирдин, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиагидан. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиафенил, дигидротиафенил, 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 триазилинил, 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 тиюканил. 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]нонил). 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).

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 C, G, A, T и U соответственно. Поскольку A, G, C и T присутствуют в ДНК, такие молекулы называются ДНК-основаниями; при этом A, G, C и U называются РНК-основаниями. Аденин и гуанин принадлежат к классу двухкольцевых молекул, называемому пурины (сокращенно R). Все из цитозина, тимина и урацила являются пиримидинами. Другие азотистые основания, которые не выполняют функцию частей генетического кода, называют термином - не встречающиеся в природе. В одном варианте осуществления азотистое основание может быть химически модифицировано, например, с помощью алкила (например, метила), галогена, -О-алкила или других модификаций.

Применяемый в данном документе термин "нуклеиновая кислота" относится к дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) или рибонуклеиновым кислотам (РНК) и полимерам на их основе либо в одно-, либо в двухцепочечной форме. Термин "нуклеиновая кислота" включает ген, 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, энантимерно чистое соединение может присутствовать вместе с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантимерно чистое R-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% энантимерно чистого R-соединения. В определенных вариантах осуществления энантимерно 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 энантимерно чистое S-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% энантимерно чистого S-соединения. В определенных вариантах осуществления энантимерно 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 диастеремерно чистое соединение может присутствовать вместе с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая диастеремерно чистое экзо-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% диастеремерно чистого экзо-соединения. В определенных вариантах осуществления диастеремерно 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 диастеремерно чистое эндо-соединение, может содержать, например, приблизительно 90% вспомогательного вещества и приблизительно 10% диастеремерно чистого эндо-соединения. В определенных вариантах осуществления диастеремерно 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, Н может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (Т или тритий); С может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О 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, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновые или 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

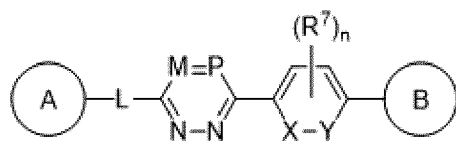
предусматривает.

"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 нарушения накопления; воспалительные заболевания или нарушения; сердечно-сосудистые состояния, заболевания или нарушения; метаболические заболевания или нарушения; респираторные состояния, заболевания или нарушения; почечные заболевания или нарушения со стороны почек и инфекционные заболевания.

Соединения

В настоящем изобретении описано соединение формулы (I),



(I), или его фармацевтически приемлемые соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -S(O)_x-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ; каждый из M и P независимо представляет собой C(R^2) или N; каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}); каждый

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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $-OR^A$; каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; каждый R^4 представляет собой 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 $-C(O)OR^D$; R^{5a} 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, $-NR^B R^C$ или $-OR^F$; R^{5b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $C(O)R^D$; каждая R^7 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, галоген, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; или две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют 4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1 - C_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, $-OR^A$, или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно

замещенное одним или несколькими R^{10} ; каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_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; R^F представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген; 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 $-OR^A$; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и x равняется 0, 1 или 2.

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

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

В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, например бициклический циклоалкил, бициклический гетероциклил, бициклический арил или бициклический гетероарил. Бициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления A или B независимо представляют собой бициклическое кольцо, содержащее конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему. В некоторых вариантах

осуществления 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 либо А, либо В независимо представляет собой бициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R¹.

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, например трициклический циклоалкил, трициклический гетероциклид, 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 либо А, либо В независимо представляет собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R¹.

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

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 представляет собой азотсодержащий гетероциклил, содержащий 1 атом азота, и В представляет собой азотсодержащий гетероарил или азотсодержащий гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота.

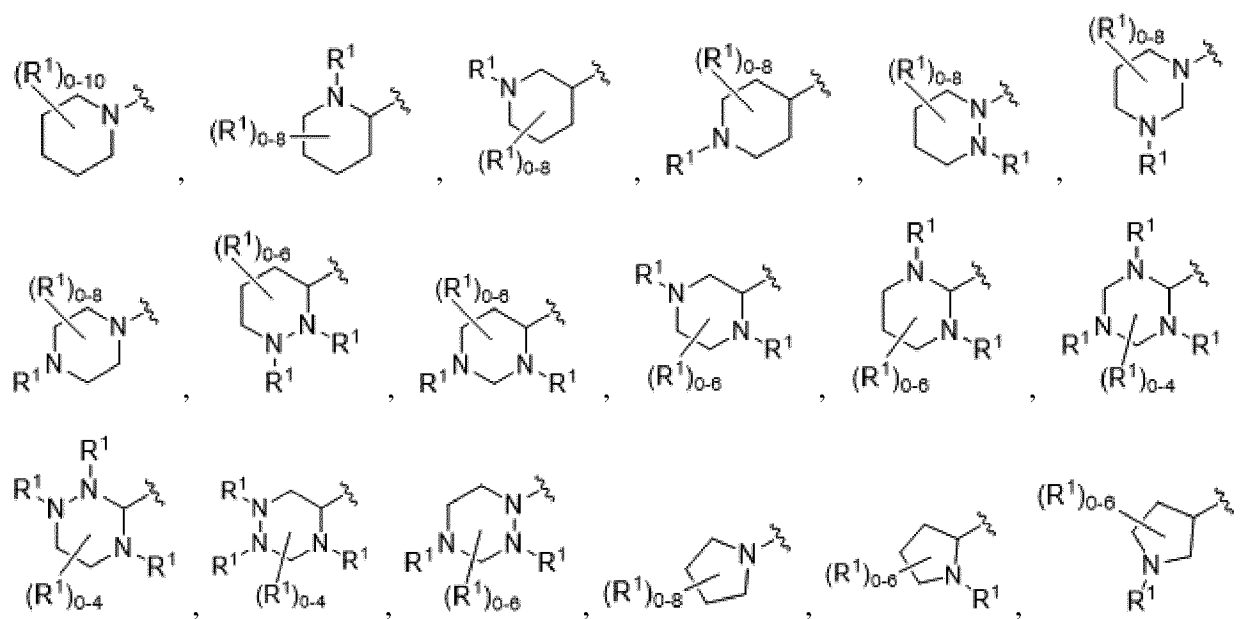
В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой азотсодержащий гетероарил, например гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. Один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления 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 .

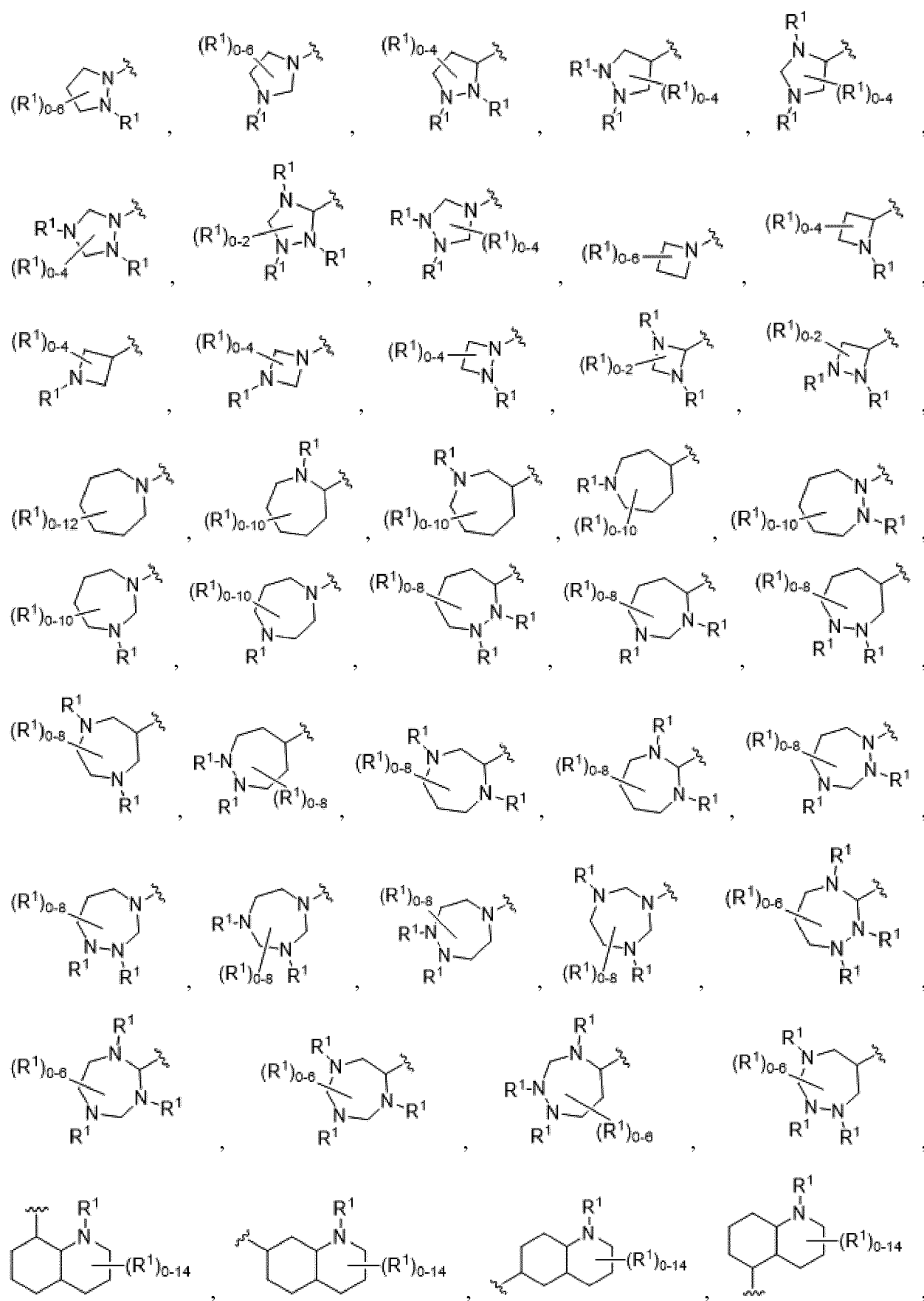
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах 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

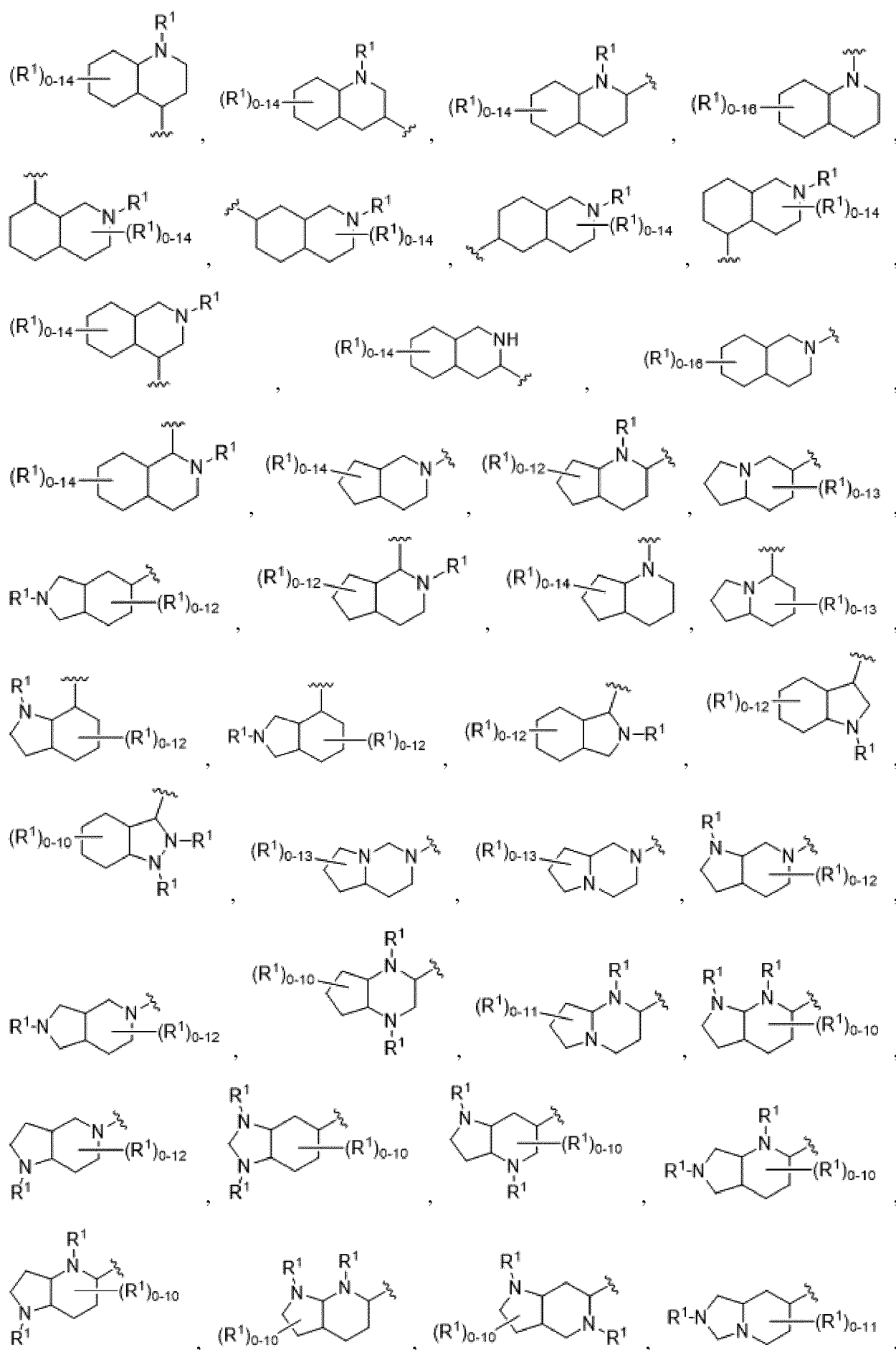
гетероциклила замещены, например, с помощью R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероцикл, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

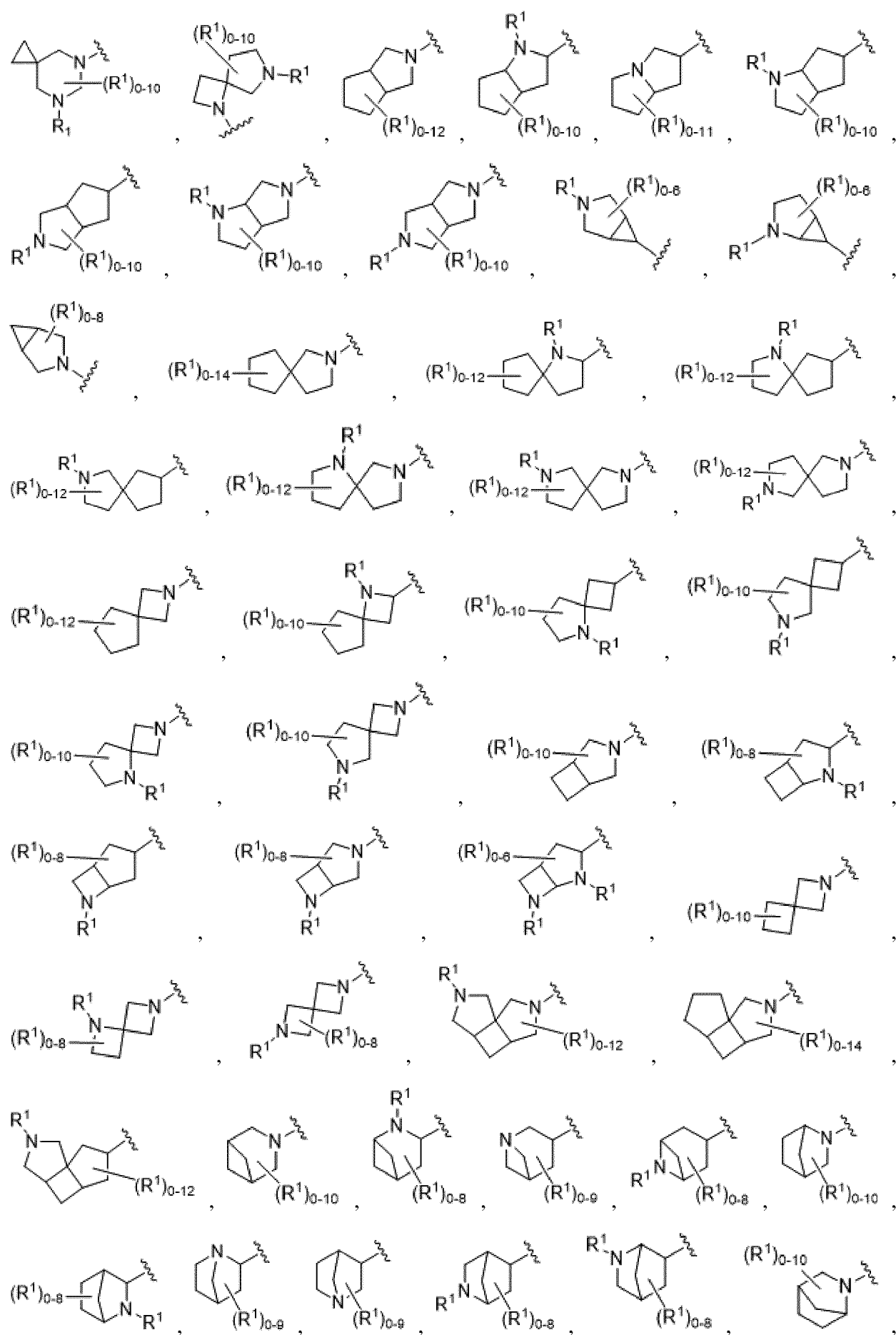
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероцикл или гетероарил, например 5-членный гетероцикл или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероцикл, 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 гетероцикл, 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 гетероцикла или гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероцикл, 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 гетероцикла 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.

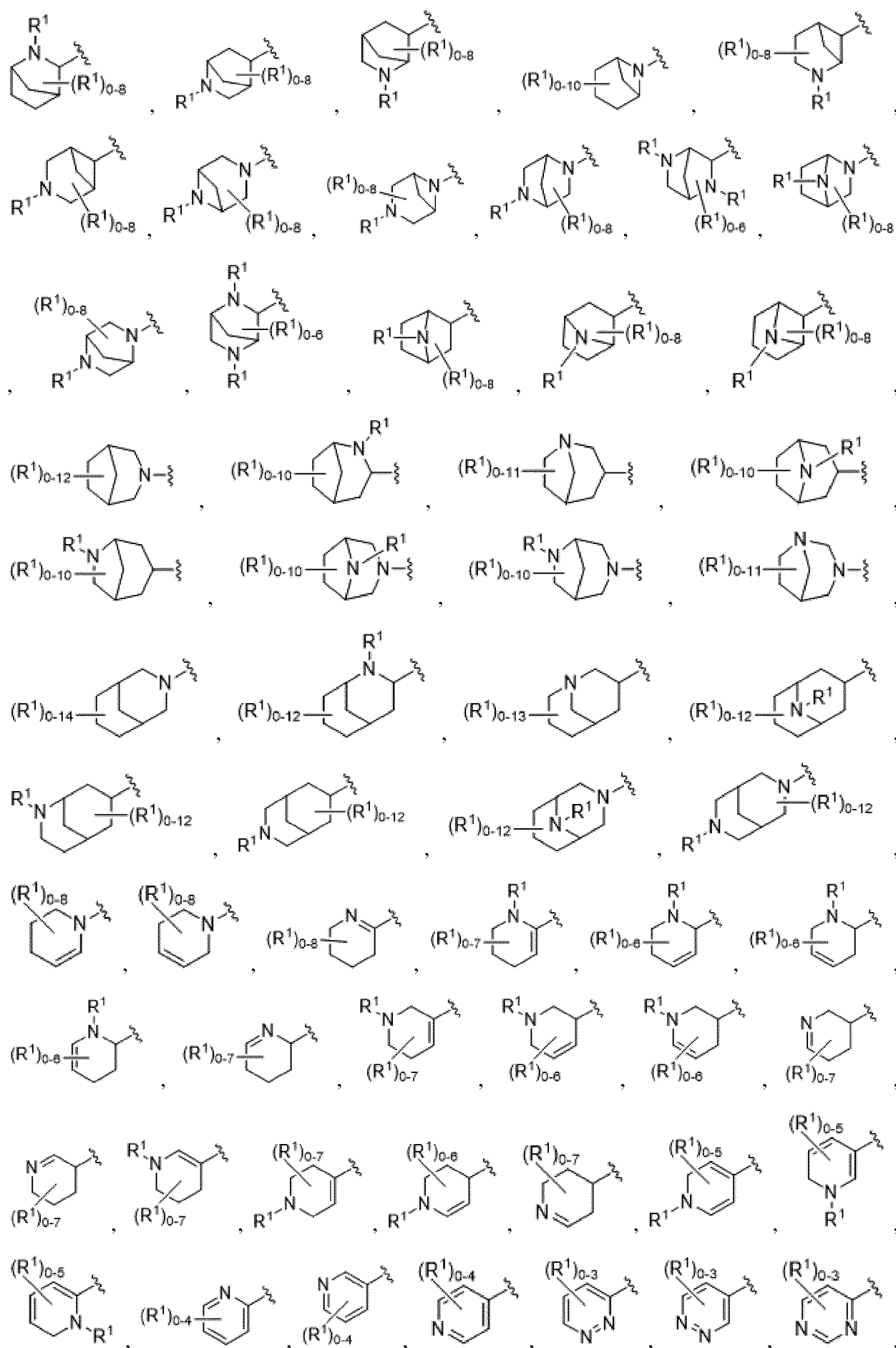
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

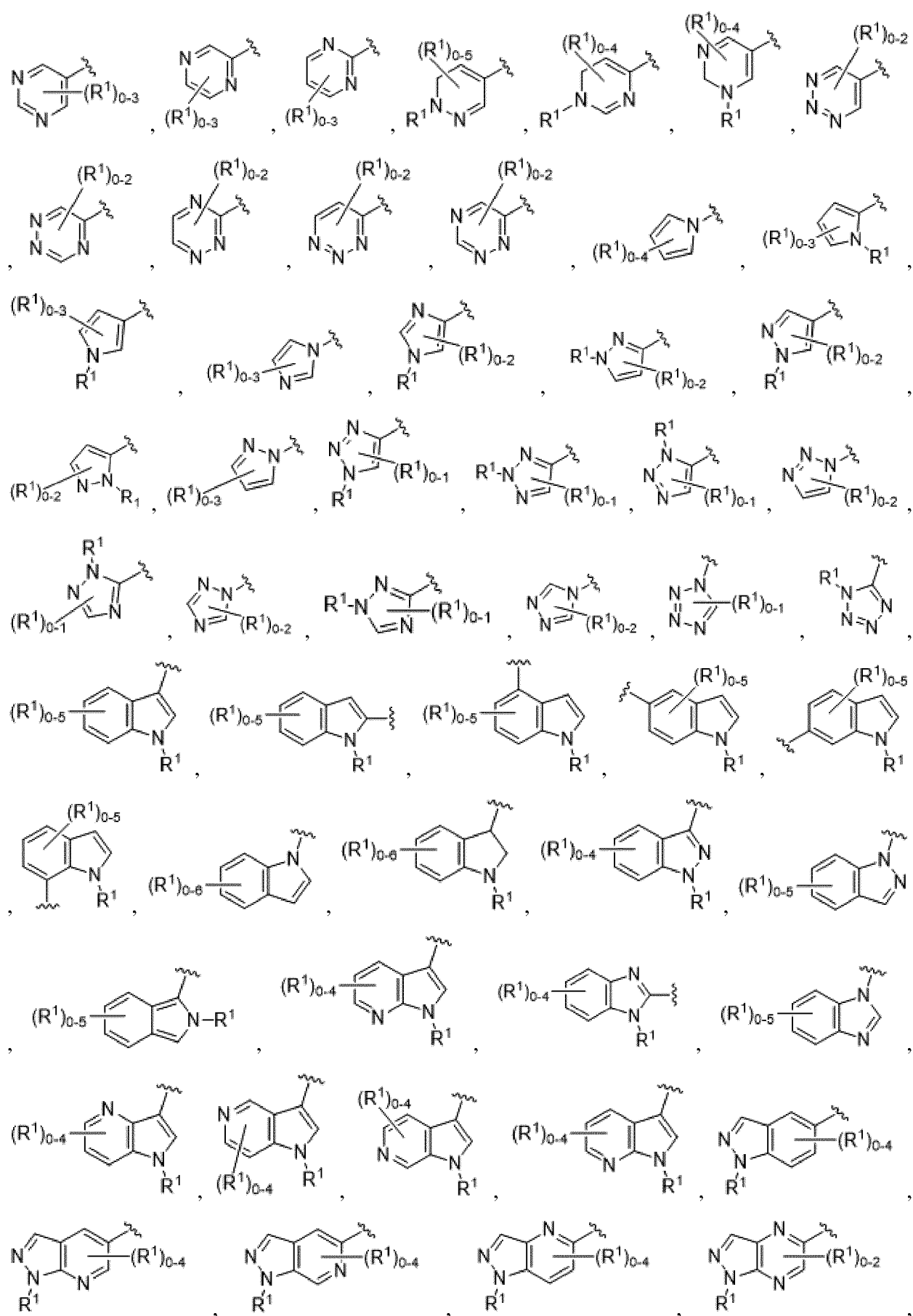


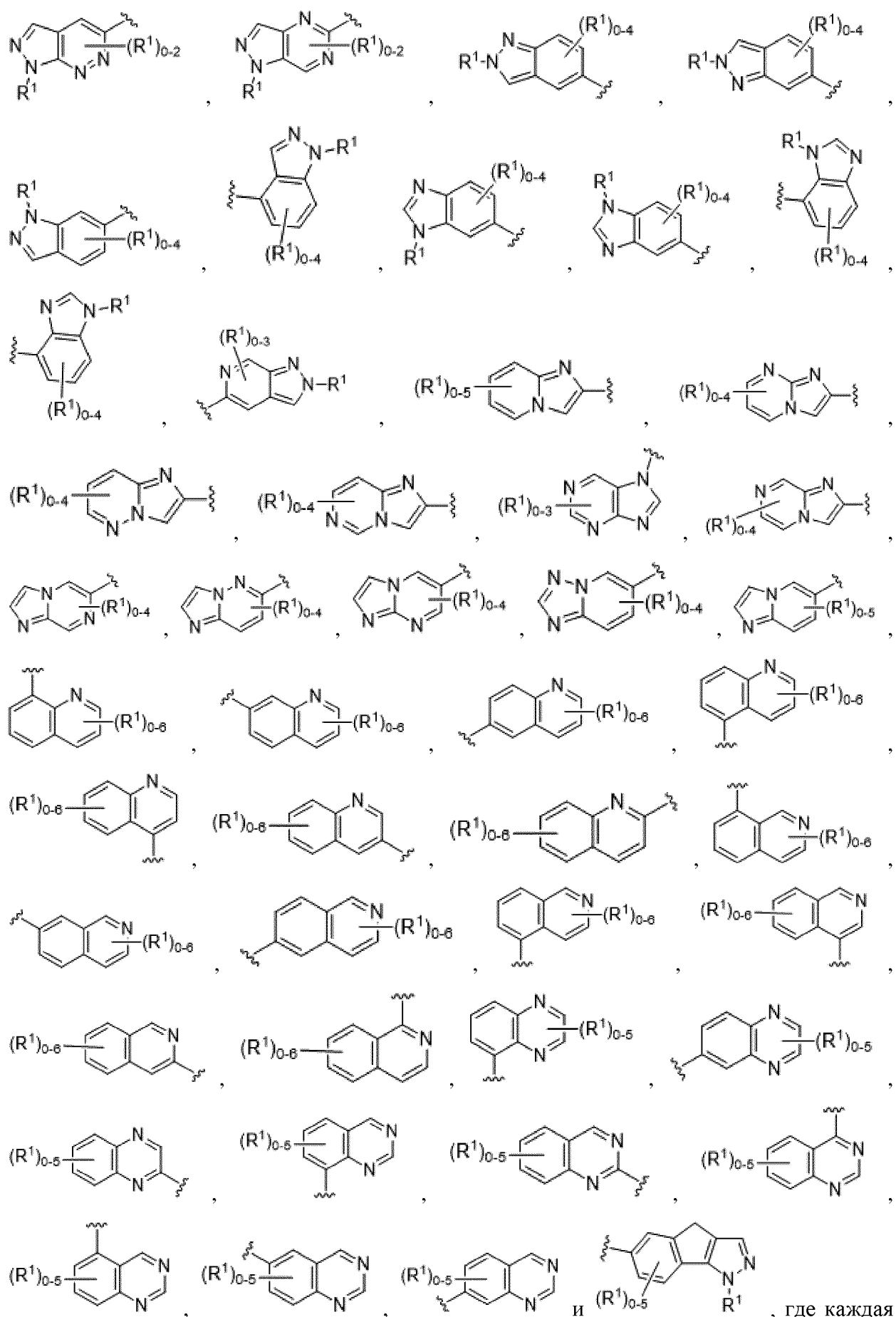






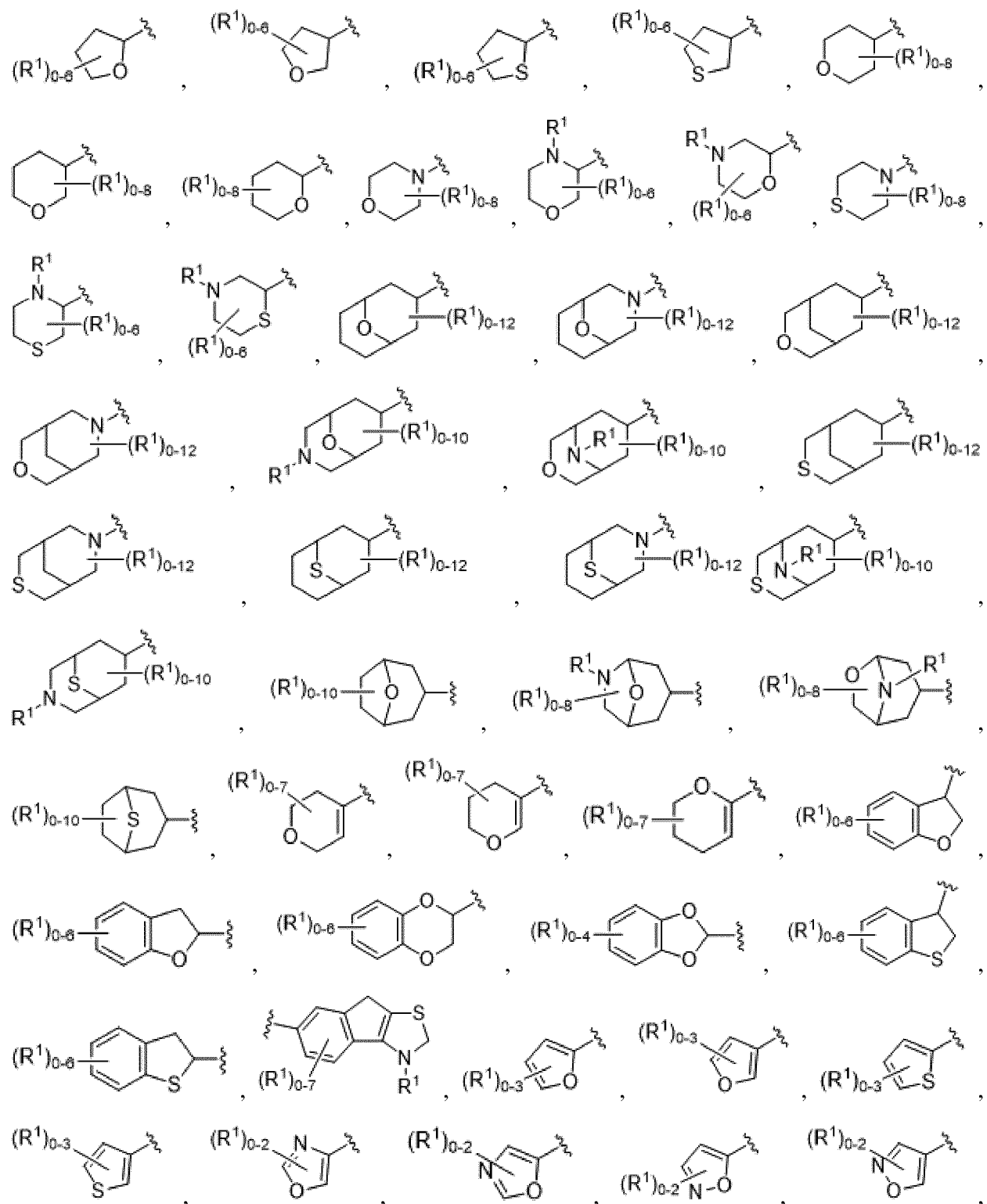


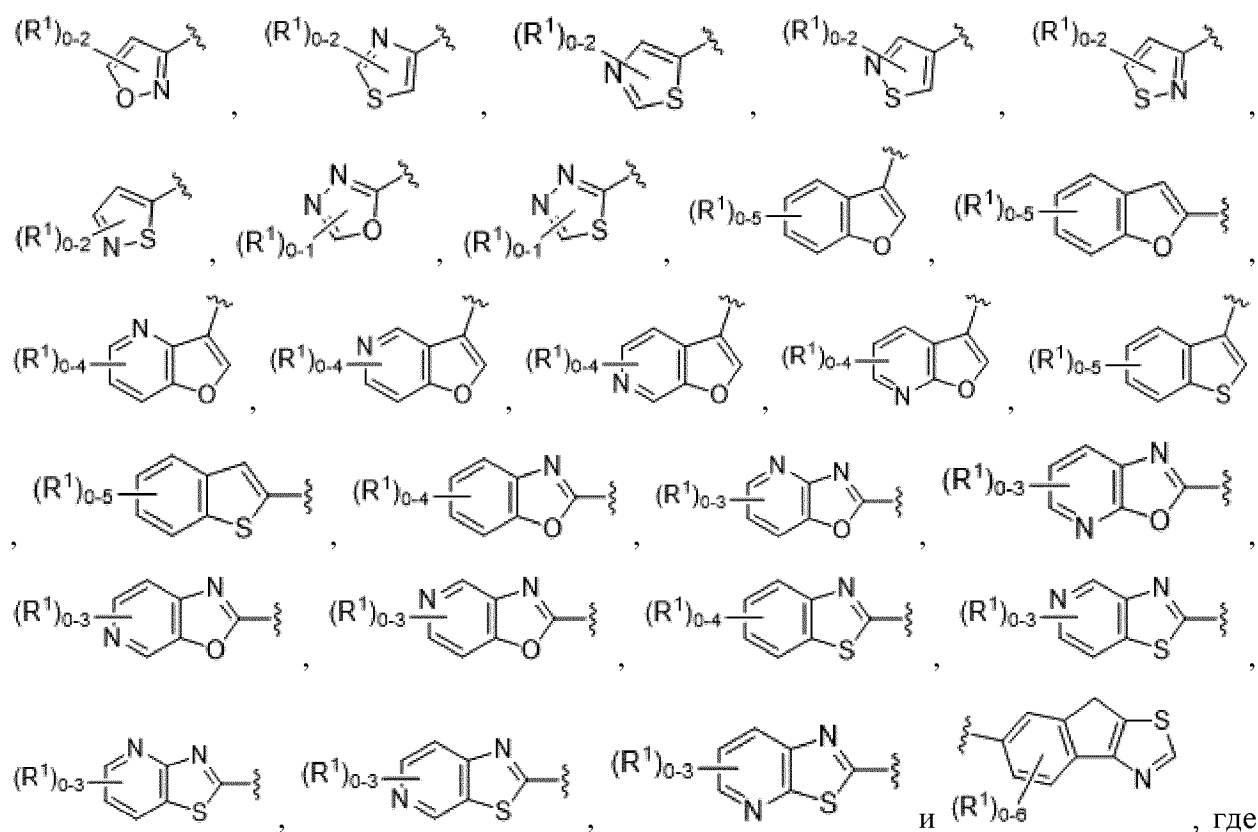




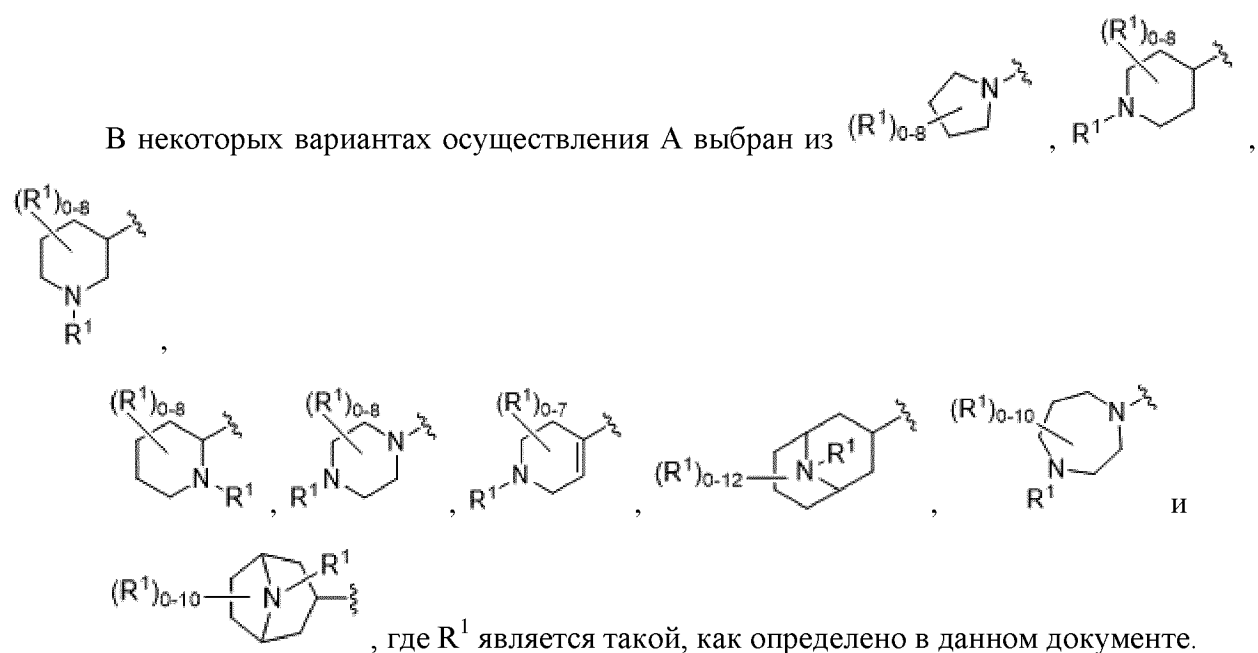
каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой стереоизомер одного из колец, описанных выше.

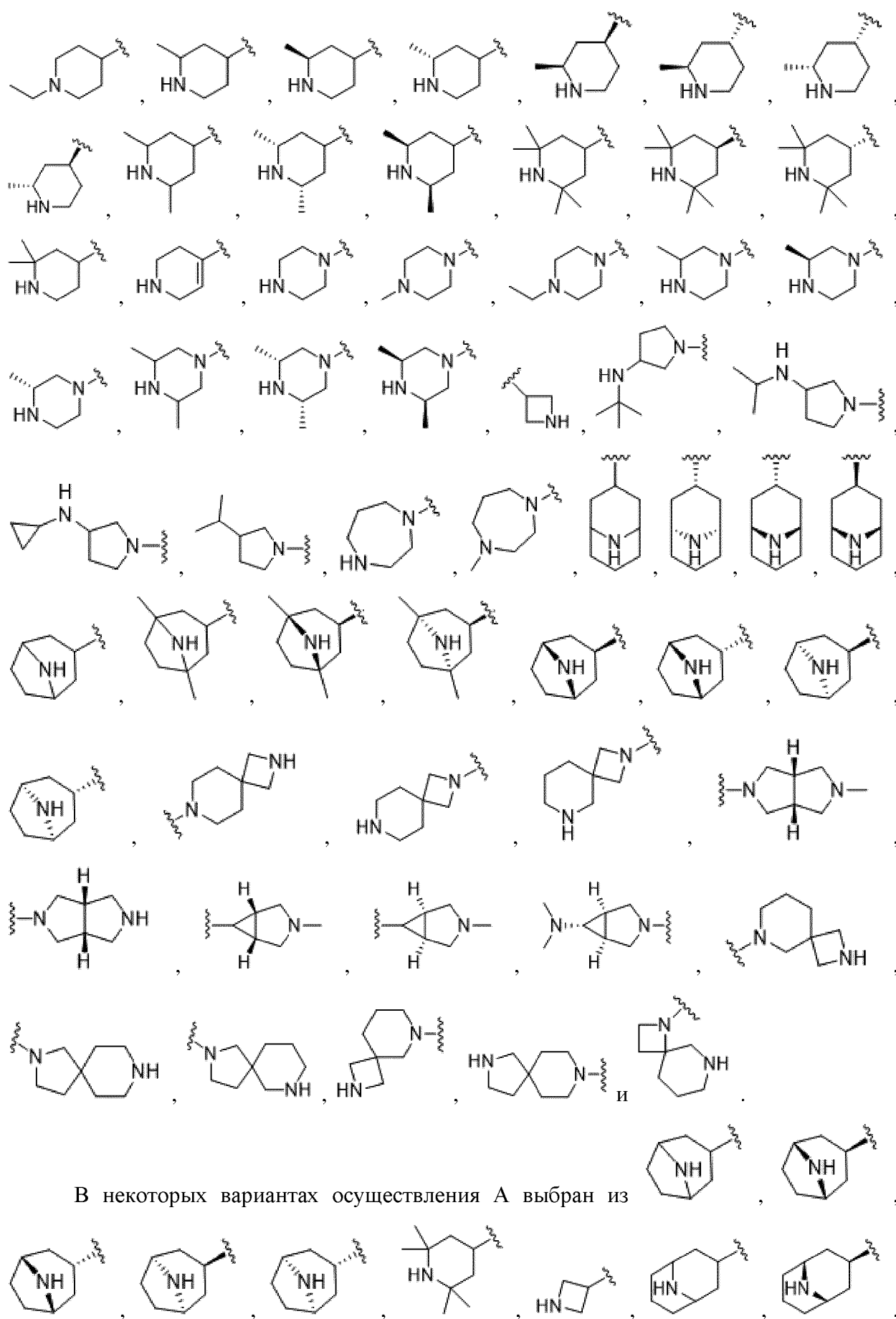
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

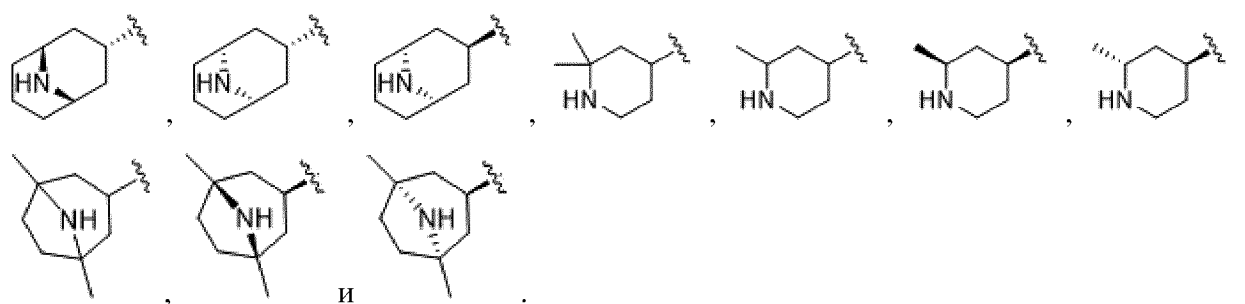




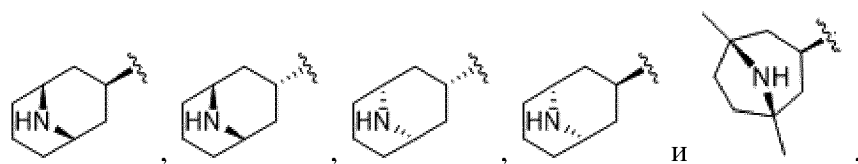
где каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый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



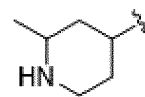




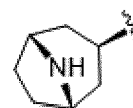
В некоторых вариантах осуществления А выбран из



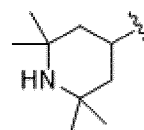
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



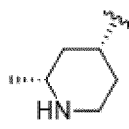
в некоторых вариантах осуществления А представляет собой



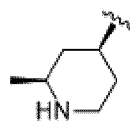
вариантах осуществления А представляет собой



осуществления А представляет собой

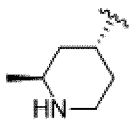


А представляет собой

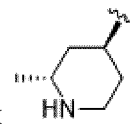


. В некоторых вариантах осуществления А представляет

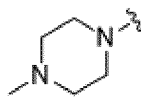
собой



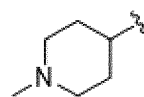
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

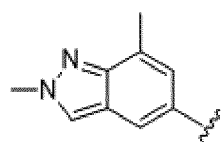


вариантах осуществления А представляет собой



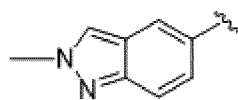
. В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой

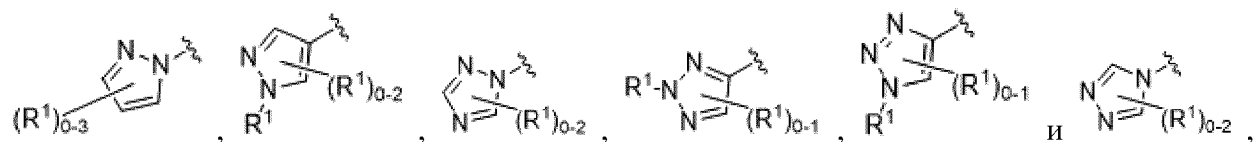


. В некоторых вариантах

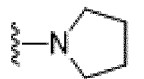
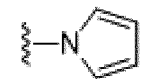
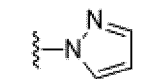
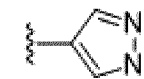
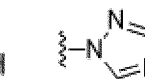
осуществления А представляет собой

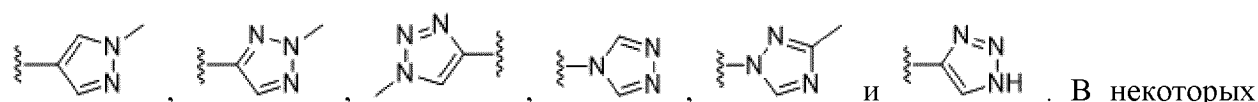


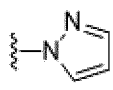
В некоторых вариантах осуществления В выбран из $(R^1)_{0-8}$ , $(R^1)_{0-4}$ ,

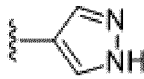


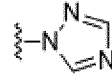
где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

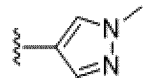
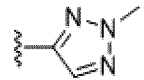
осуществления В выбран из , , , , ,

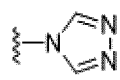


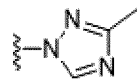
вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

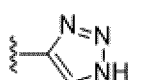
осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

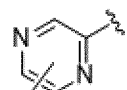
В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет

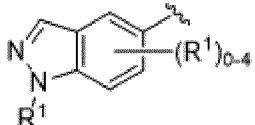
собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 

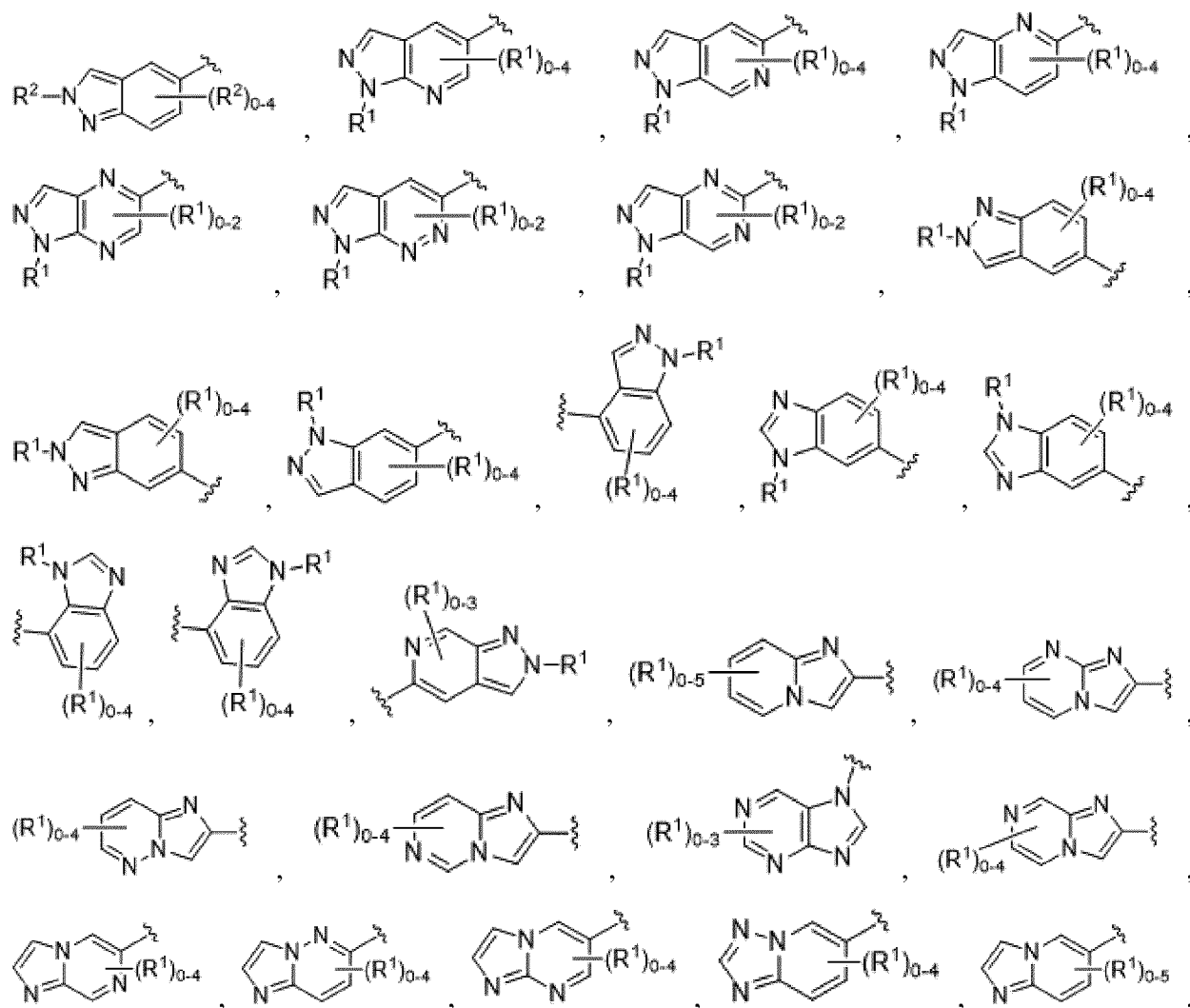
. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

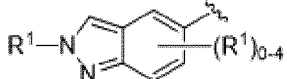
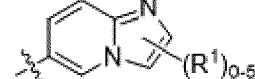
осуществления В представляет собой .

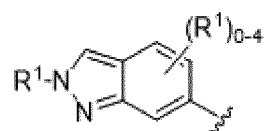
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой $(R^1)_{0-3}$ , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления В выбран из ,

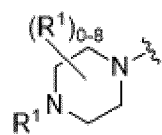


где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

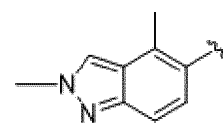
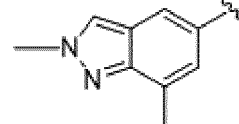
осуществления В выбран из ,  и

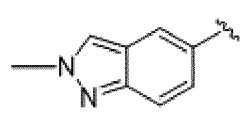
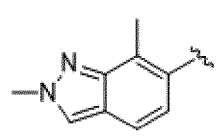


. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

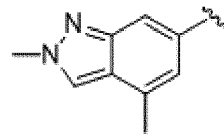


, где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых

вариантах осуществления В выбран из , ,

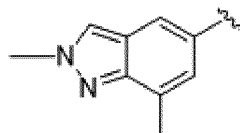


и



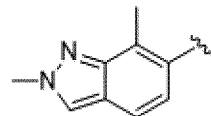
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



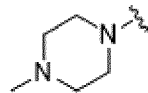
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



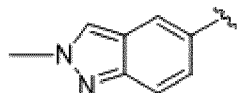
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



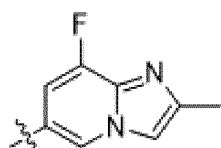
. В некоторых вариантах осуществления

В представляет собой



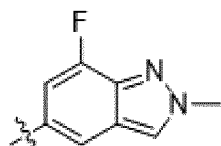
. В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой



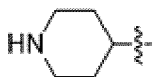
. В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления В представляет

собой



.

Как в общем описано в данном документе, L может отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 алкилену, C_1 - C_6 гетероалкилену, группам -O-, -C(O)-, -N(R³)-, -S(O)_x, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴. В некоторых вариантах осуществления L может отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 алкилену, C_1 - C_6 гетероалкилену, группам -O-, -C(O)-, -N(R³)-, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L 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 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкилен, например C_1 - C_6 алкилен, замещенный одним или несколькими R⁴. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1 алкилен, замещенный одним R⁴. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂- (или метилен). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)- (или карбонил).

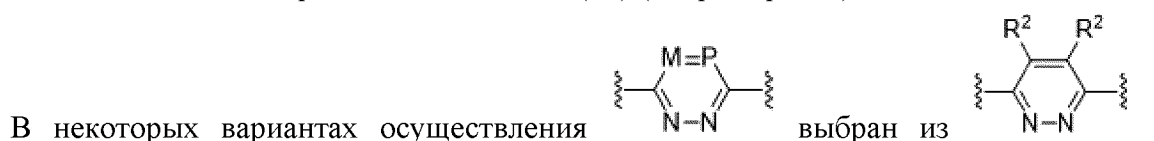
В некоторых вариантах осуществления L отсутствует, представляет собой C₁-C₆алкилен, C₁-C₆гетероалкилен, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴.

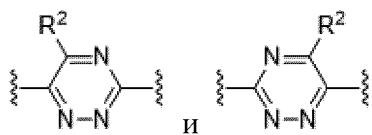
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₁-C₆гетероалкилен (например, C₁гетероалкилен, C₂гетероалкилен, C₃гетероалкилен, C₄гетероалкилен, C₅гетероалкилен или C₆гетероалкилен). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C₁-C₆гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₁-C₆гетероалкилен, замещенный одним или несколькими R⁴. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит 1 или несколько гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит один или несколько из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(R³)C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)N(R³)-.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой атом азота, который может быть замещен с помощью R³. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой атом азота, замещенный одним R³. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(R³)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -N(CH₃)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-.

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

Как в общем описано в данном документе, каждый из M и P независимо относится к C(R²) или N. В некоторых вариантах осуществления каждый из M и P независимо представляет собой C(R²) или N. В некоторых вариантах осуществления каждый из M и P независимо представляет собой C(R²), например CH. В некоторых вариантах осуществления один из M и P представляет собой C(R²), а другой из M и P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой C(R²). В некоторых вариантах осуществления M представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления P представляет собой C(R²). В некоторых вариантах осуществления P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой C(R²) (например, CH), и P представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой N, и P представляет собой C(R²) (например, CH).



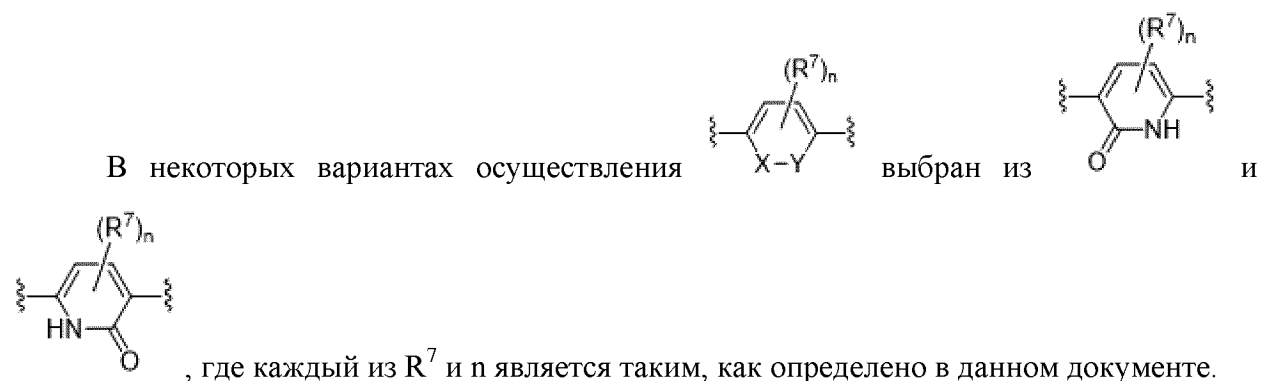
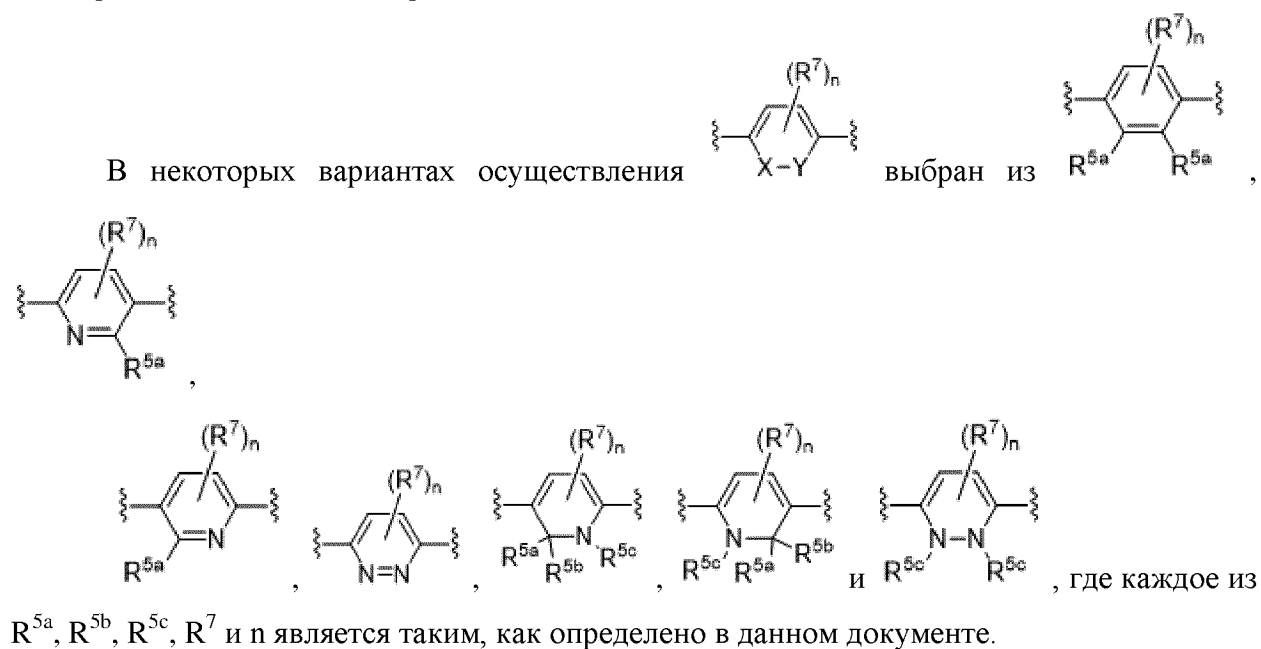


, где R^2 является таким, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

Как в общем описано в данном документе, каждый из X и Y независимо относится к C, $C(R^{5a})$, $C(R^{5a})(R^{5b})$, N или $N(R^{5c})$. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y представляет собой $C(R^{5a})$. В некоторых вариантах осуществления X и Y одновременно не могут представлять собой $C(R^{5a})$. В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой $C(R^{5a})(R^{5b})$, а другой из X и Y представляет собой $N(R^{5c})$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N(R^{5c})$, и Y представляет собой $C(R^{5a})(R^{5b})$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N(R^{5c})$, и Y представляет собой $C(R^{5a})(R^{5b})$, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой $C(R^{5a})$, а другой из X и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH или $COCH_3$). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N, и Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH или $COCH_3$). В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой C(O), а другой из X и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NH, и Y представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления связь между X и Y представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления связь между X и Y представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)$, то R^3 не представляет собой C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)$, то R^3 не представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то X также представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то Y не представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y не представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y

представляет собой N, то В не представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то В не представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то В не представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то В представляет собой циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то В представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то В представляет собой гетероциклил.



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

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 гетероциклический. 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, гетероциклический, арил или гетероарил могут быть замещены одним или несколькими R^8 .

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

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.

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 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-NR^B R^C$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} и R^{5b} , взятые вместе, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил (например, $-CF_3$ или

-CHF₂). В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CF₃. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CHF₂. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -C(O)R^D (например, -C(O)CH₃). В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -C(O)CH₃.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5d}, R^{5e} и R^{5f} независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, галоген, или R^{5d}, R^{5e}, взятые вместе, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5e} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5f} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5e} и R^{5f} вместе образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₂-C₆алкенил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₂-C₆алкинил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил, незамещенный C₂-C₆алкенил, незамещенный C₂-C₆алкинил, незамещенный C₁-C₆гетероалкил или незамещенный C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₂-C₆алкенил, замещенный одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₂-C₆алкинил, замещенный одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆гетероалкил, замещенный одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой C₁-C₆галогеналкил, замещенный одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой NR^BC(O)R^D. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -C(O)NR^BR^C. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -C(O)R^D. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -SR^E.

В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₂-C₆алкенил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₂-C₆алкинил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил, незамещенный C₂-C₆алкенил, незамещенный C₂-C₆алкинил, незамещенный C₁-C₆галогеналкил или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ 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 $-S(O)_xR^D$.

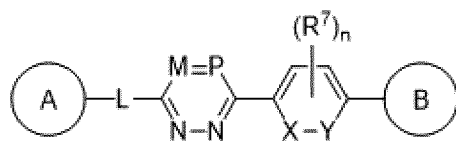
В некоторых вариантах осуществления каждый или оба из R^B , R^C независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления 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^{10} (например, 1, 2 или 3 R^{10}).

В некоторых вариантах осуществления каждый или оба из R^D , R^E независимо представляют собой водород, C_1 - C_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, бензил) или C_1 - C_6 алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^D и R^E независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой гетероарил. В

некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой C_1 - C_6 алкиленгетероарил.

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

В некоторых вариантах осуществления 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, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ;

L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

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

каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b});

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_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, -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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; или

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой 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 $-C(O)OR^D$;

R^{5a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или $-OR^F$;

R^{5b} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу;

каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $C(O)R^D$;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, $NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; или

две группы R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют

4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила,

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

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1 - C_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, $-OR^A$; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_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, C₁-C₆алкиленарил или C₁-C₆алкиленгетероарил;

R^F представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

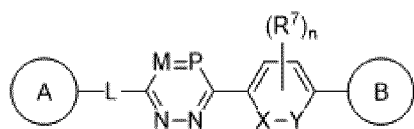
R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил или галоген;

каждый R¹¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описано соединение формулы (I-b):



(I-b), или его фармацевтически приемлемые соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где:

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹;

L отсутствует, представляет собой C₁-C₆алкилен, C₁-C₆гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R³)-, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R²) или N;

каждый из X и Y независимо представляет собой C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}) или C(R^{5a});

каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁸; 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 R⁸;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или -OR^A;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил;

каждый R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый из R^{5a} и R^{5b} 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, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу;

каждый R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $C(O)R^D$;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, $NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ;

каждый из R^8 и R^9 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^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, 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, $-OR^A$; 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^{10} ;

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;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген;

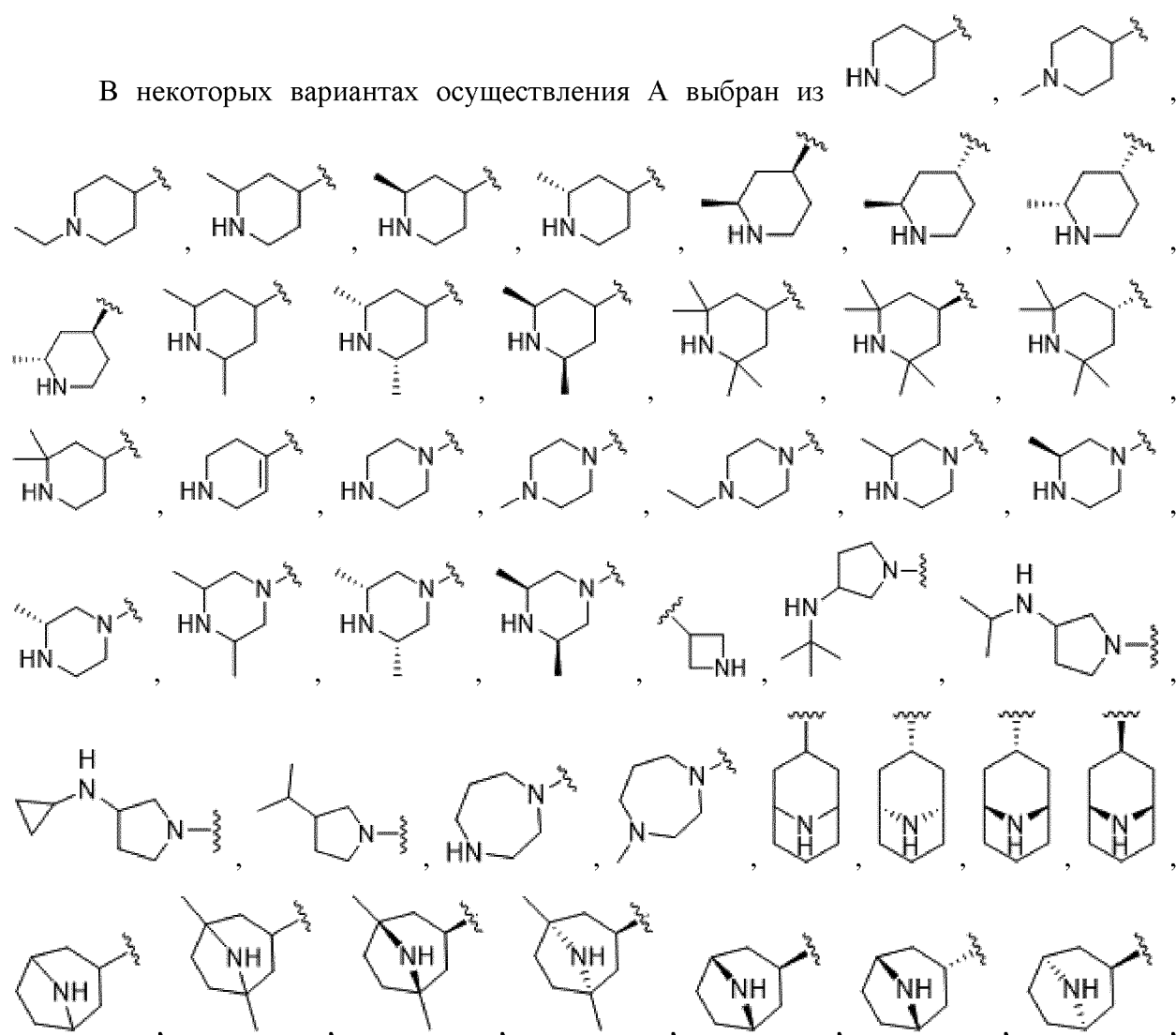
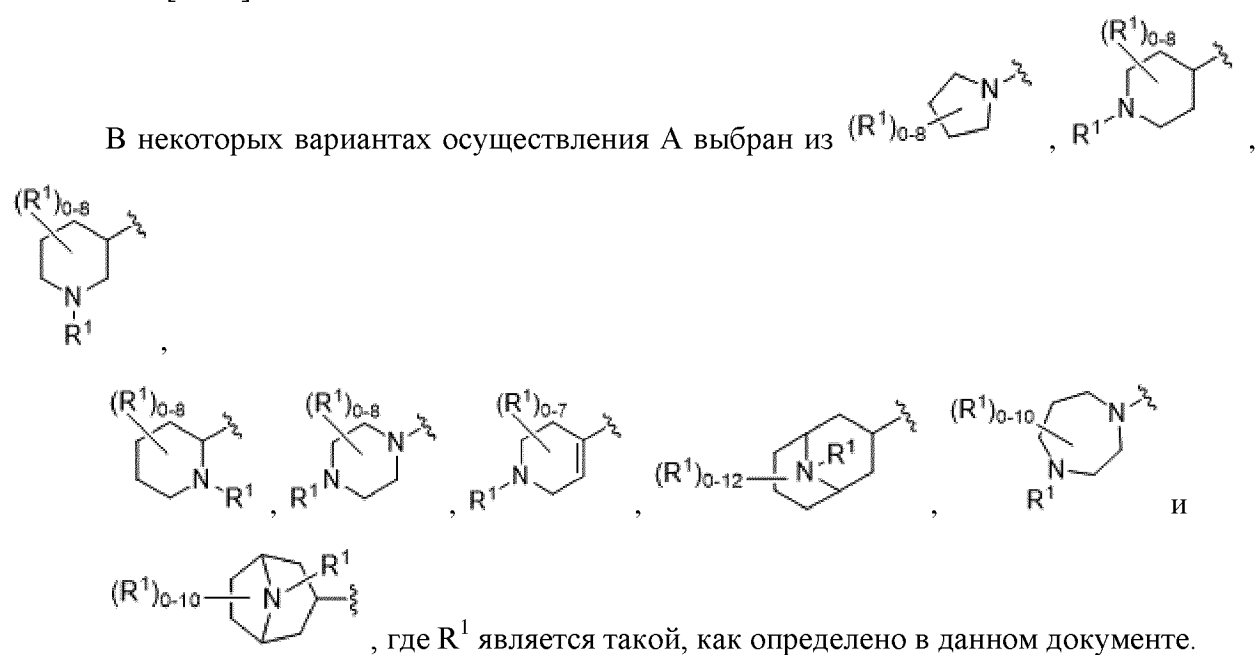
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

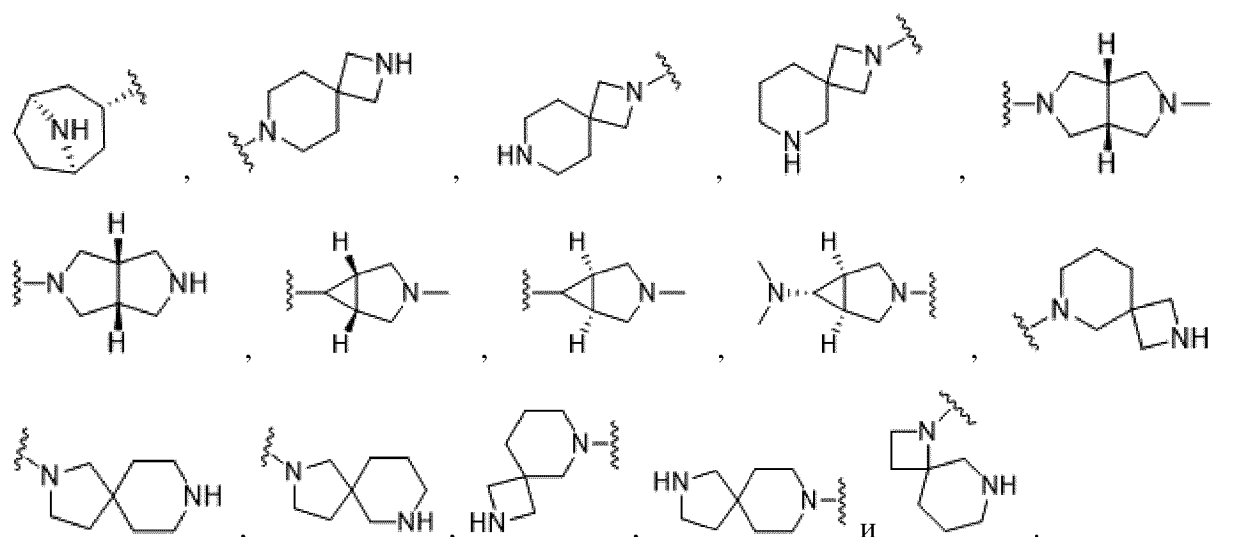
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

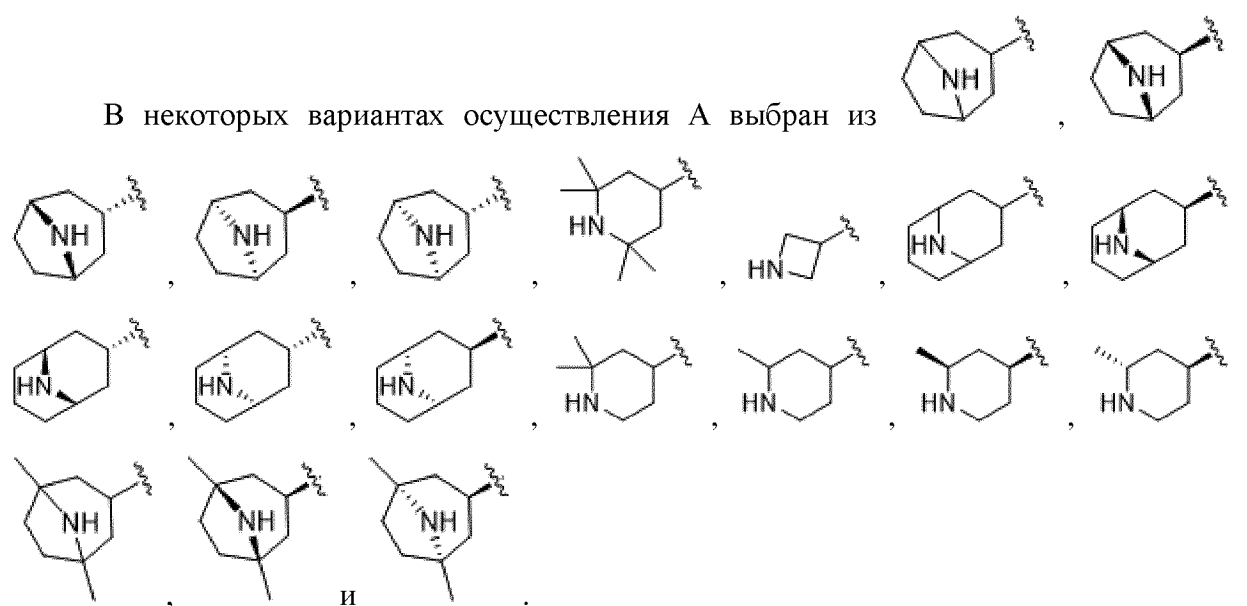
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. 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 азабицикло[3.2.1]октанил.

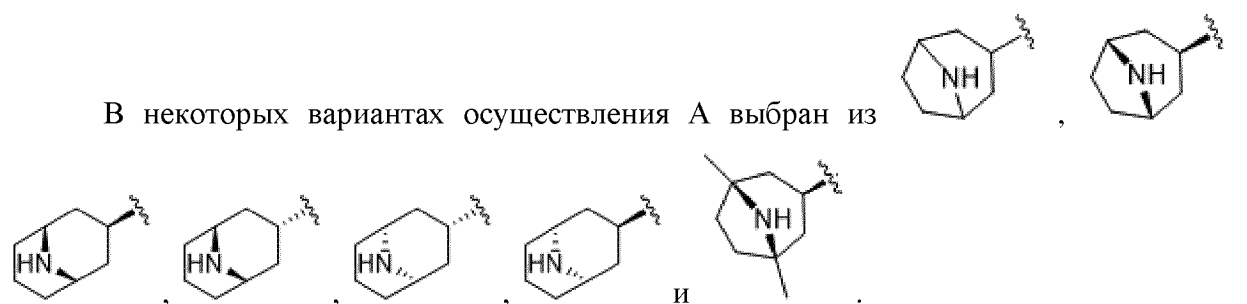




В некоторых вариантах осуществления А выбран из

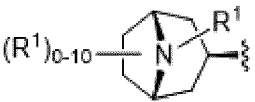


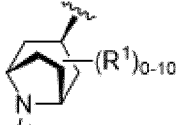
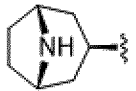
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

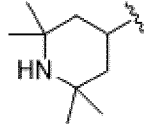


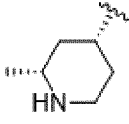
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой $R^1-N-(R^1)_{0-8}$, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых

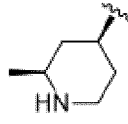
вариантах осуществления А представляет собой $(R^1)_{0-10}-N(R^1)$, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах

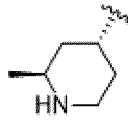
осуществления А представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления А

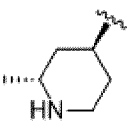
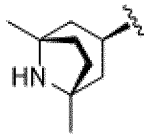
представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

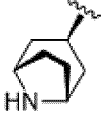
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

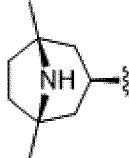
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

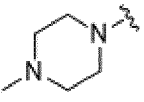
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

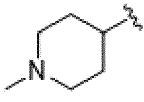
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

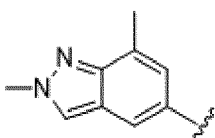
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

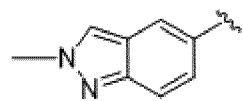
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

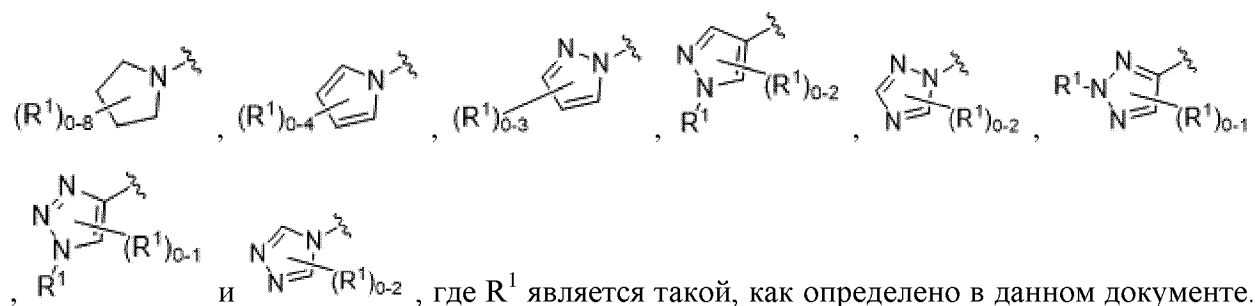
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

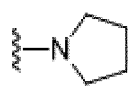
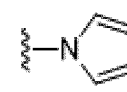
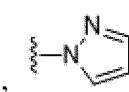
с собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

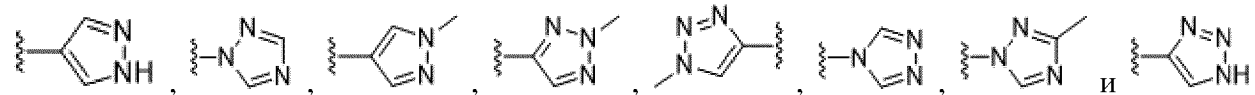


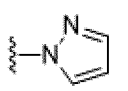
В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NH-$.

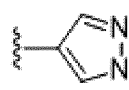
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил.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

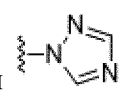


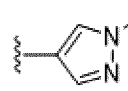
В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , ,

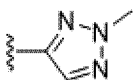
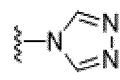


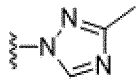
. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

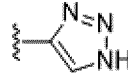
вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

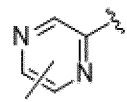
осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В

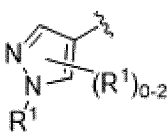
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет

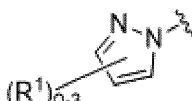
с собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой .

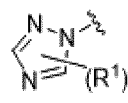
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

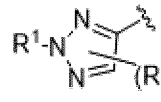
вариантах осуществления В представляет собой .

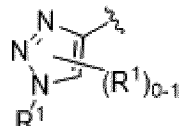
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

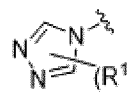
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых

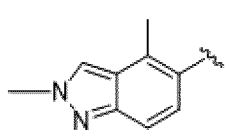
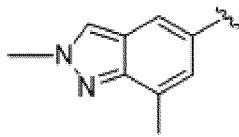
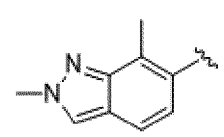
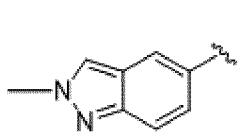
вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В

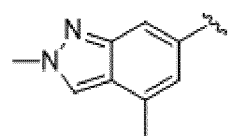
представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

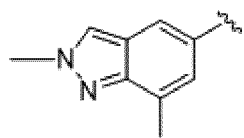
, где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В

некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах

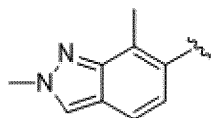
осуществления В представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В

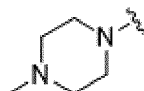
выбран из , , ,  и

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

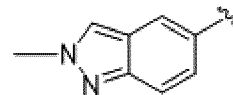


. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой



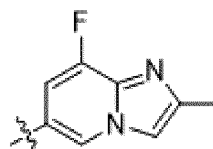
. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой



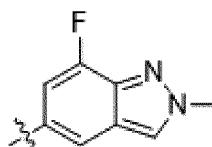
. В

некоторых вариантах осуществления В представляет собой



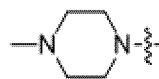
. В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой



. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления

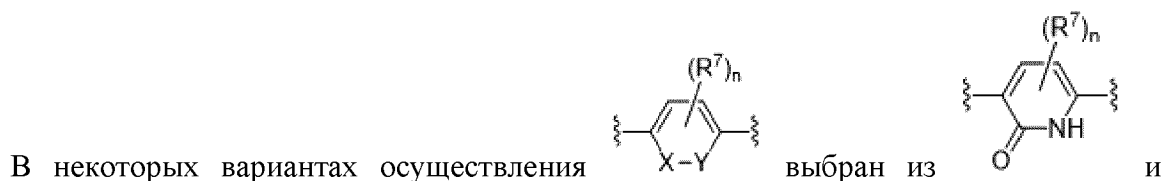
В представляет собой

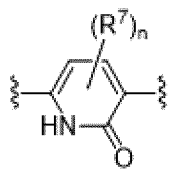


Как в общем описано в данном документе, каждый из X и Y независимо относится к C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y представляет собой C(R^{5a}). В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой C(R^{5a})(R^{5b}), а другой из X и Y представляет собой N(R^{5c}). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N(R^{5c}), и Y представляет собой C(R^{5a})(R^{5b}). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N(R^{5c}), и Y представляет собой C(R^{5a})(R^{5b}), где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой C(R^{5a}), а другой из X и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N, и X представляет собой C(R^{5a}) (например, CH или COCH₃). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N, и Y представляет собой C(R^{5a}) (например, CH или COCH₃). В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой C(O), а другой из X и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NH, и Y представляет собой C(O). В некоторых вариантах осуществления связь между X и Y представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления связь между X и Y представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X

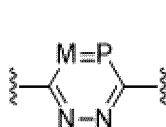
представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(R^3)-$ (например, $-N(CH_3)-$). В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и X представляет собой CH, то L не представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)-$, то R^3 не представляет собой C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, и L представляет собой $-N(R^3)-$, то R^3 не представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то X также представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если X представляет собой $C(R^{5a})$ (например, CH), то Y не представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y не представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y предусматривает N, то связь между X и Y представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B не представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой N, то B представляет собой гетероциклил.



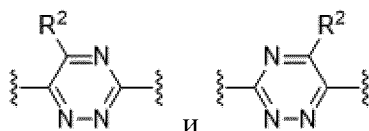
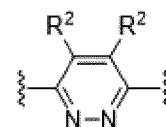


, где каждый из R^7 и n является таким, как определено в данном документе.

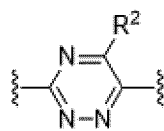
В некоторых вариантах осуществления



выбран из

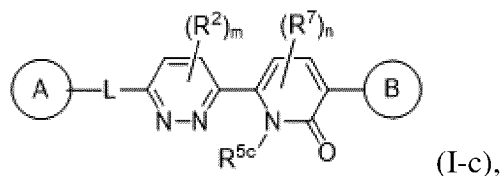


и



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

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

L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

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

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой 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 $-C(O)OR^D$;

R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или $C(O)R^D$;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, NR^BR^C , $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; или

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

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1 - C_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, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, 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 $-S(O)_xR^D$;

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

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_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^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген;

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 $-OR^A$;

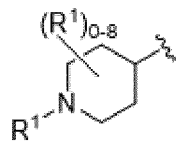
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

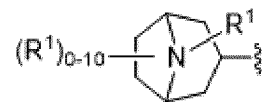
x равняется 0, 1 или 2.

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

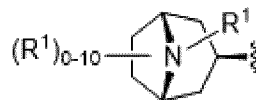
представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный азабицикло[3.2.1]октанил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



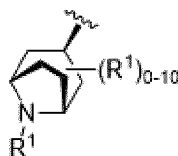
, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В



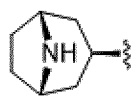
некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых



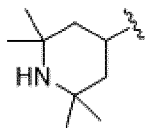
вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах



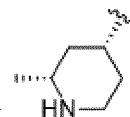
осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления А



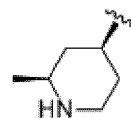
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет



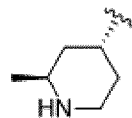
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



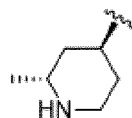
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



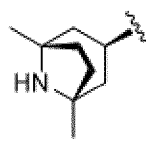
вариантах осуществления А представляет собой

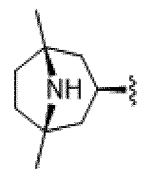


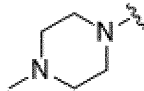
осуществления А представляет собой

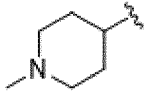


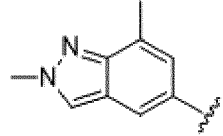
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

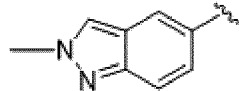


с собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

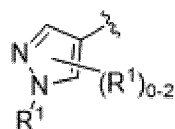
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

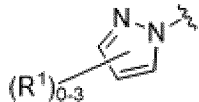
осуществления А представляет собой .

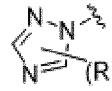
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления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

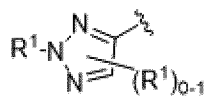
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил.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

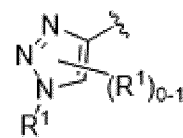


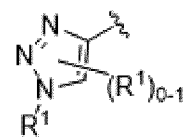
, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В

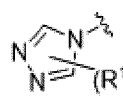
некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

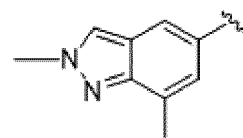
осуществления В представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления В представляет

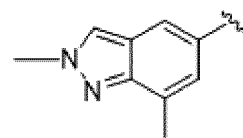
с собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 -

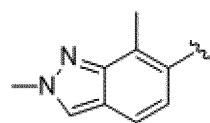


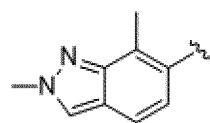
C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых

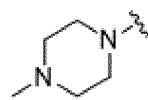
вариантах осуществления В представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

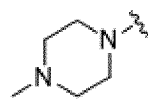


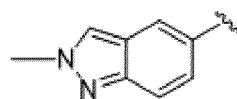
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В

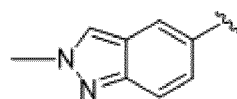


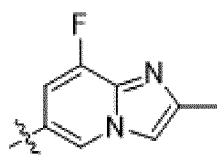
некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

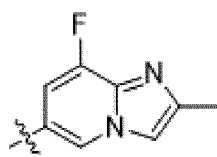


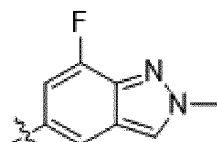
вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

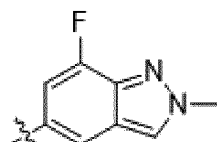


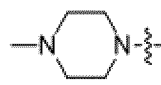
осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

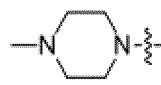


осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах



осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах



осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



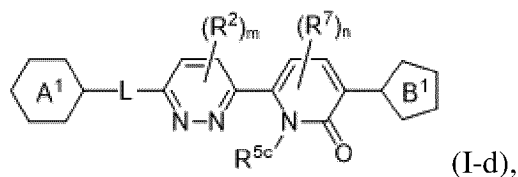
В представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород. В

некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, CH_3).

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



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

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

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

L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

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

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой 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;

R^{5c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C(O)R^D;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; или

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

несколькими R^9 ;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой C_1 - C_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, $-OR^A$, или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_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^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген;

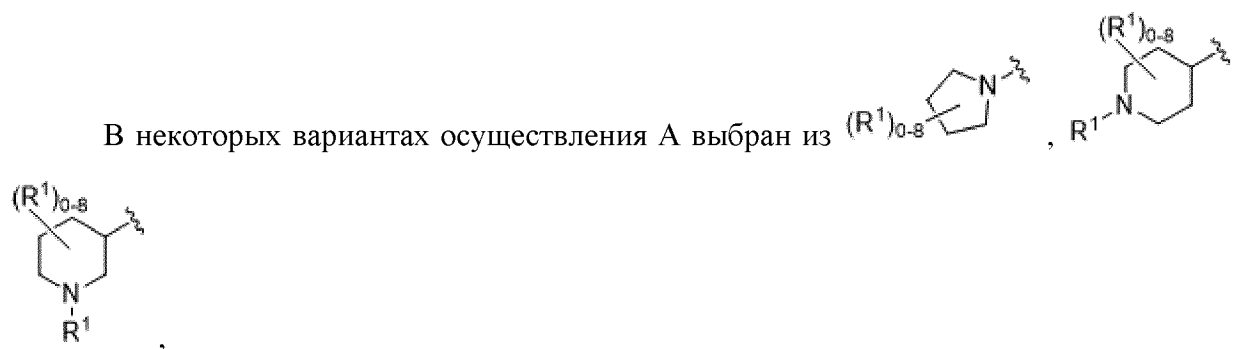
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

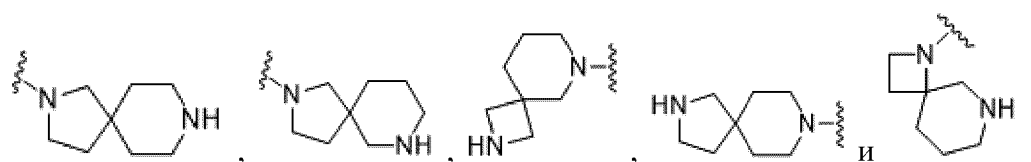
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

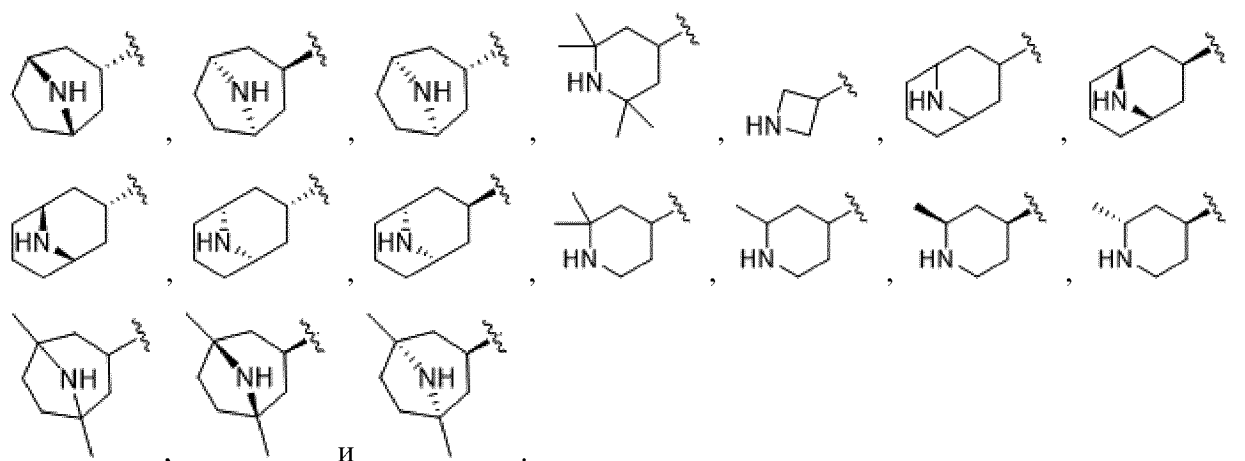
x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления 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 азабицикло[3.2.1]октанил.

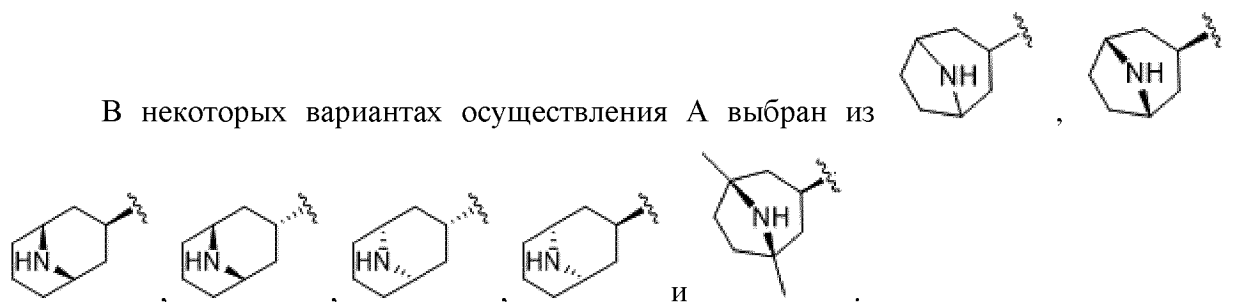


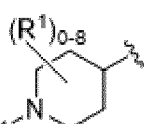


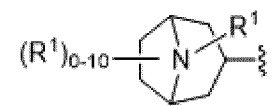
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

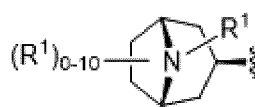


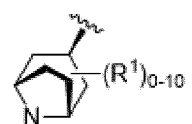
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

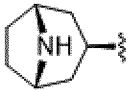


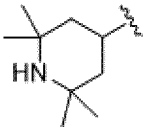
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой R^1 -, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых

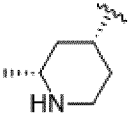
вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

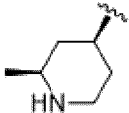
осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления А

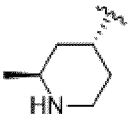
представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород

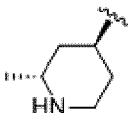
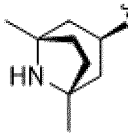
или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

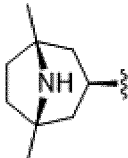
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

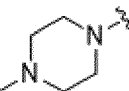
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

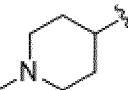
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

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

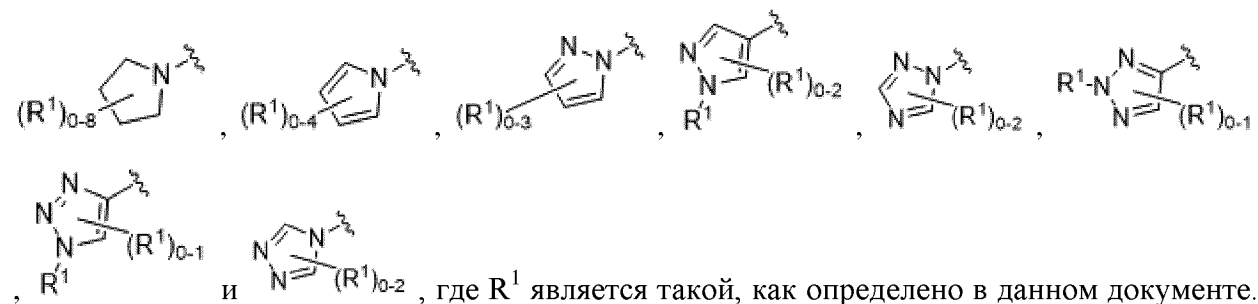
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

А представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NH-$.

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 моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



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 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

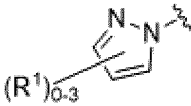
.

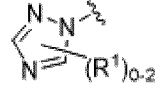
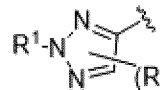
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

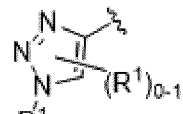
. В

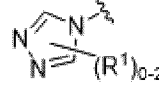
некоторых вариантах осуществления В представляет собой

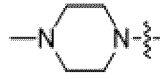
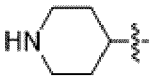
, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

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

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

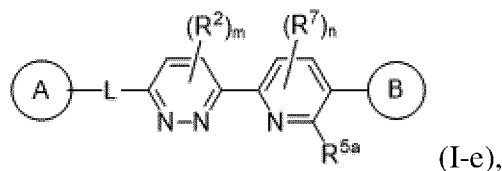
некоторых вариантах осуществления В представляет собой , где каждый R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

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

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород.

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



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 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -

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

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

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой 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 $-C(O)OR^D$;

R^{5a} 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, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, $NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; каждый из R^8 и R^9 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, $-OR^A$; 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^{10} ;

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;

R^F представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген;

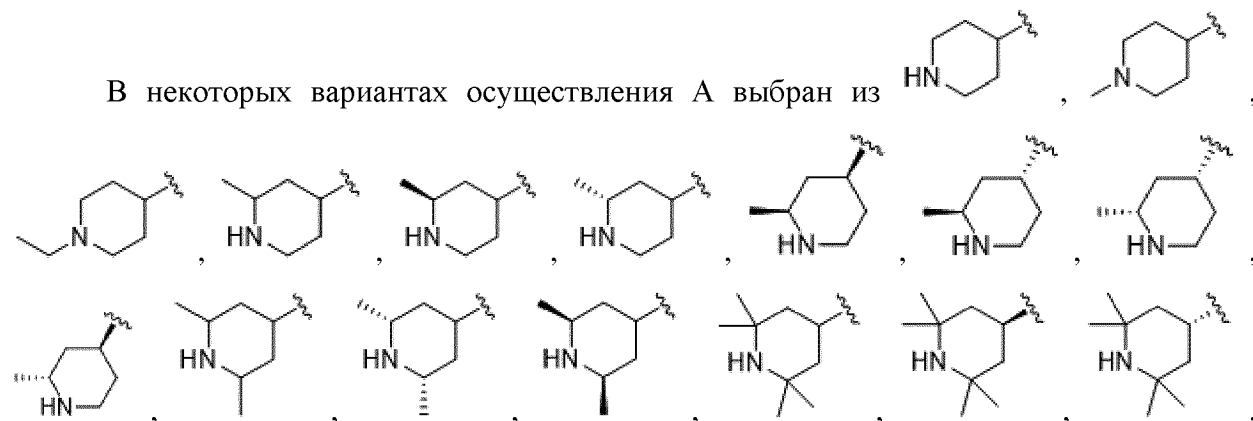
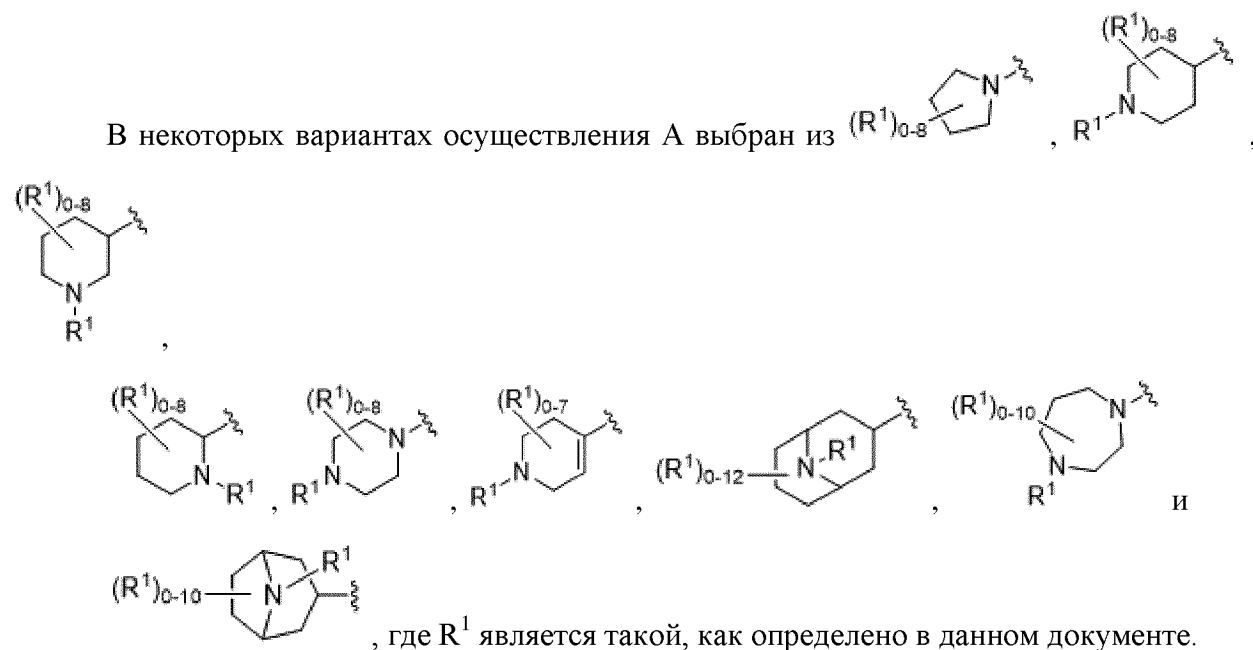
каждый R^{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

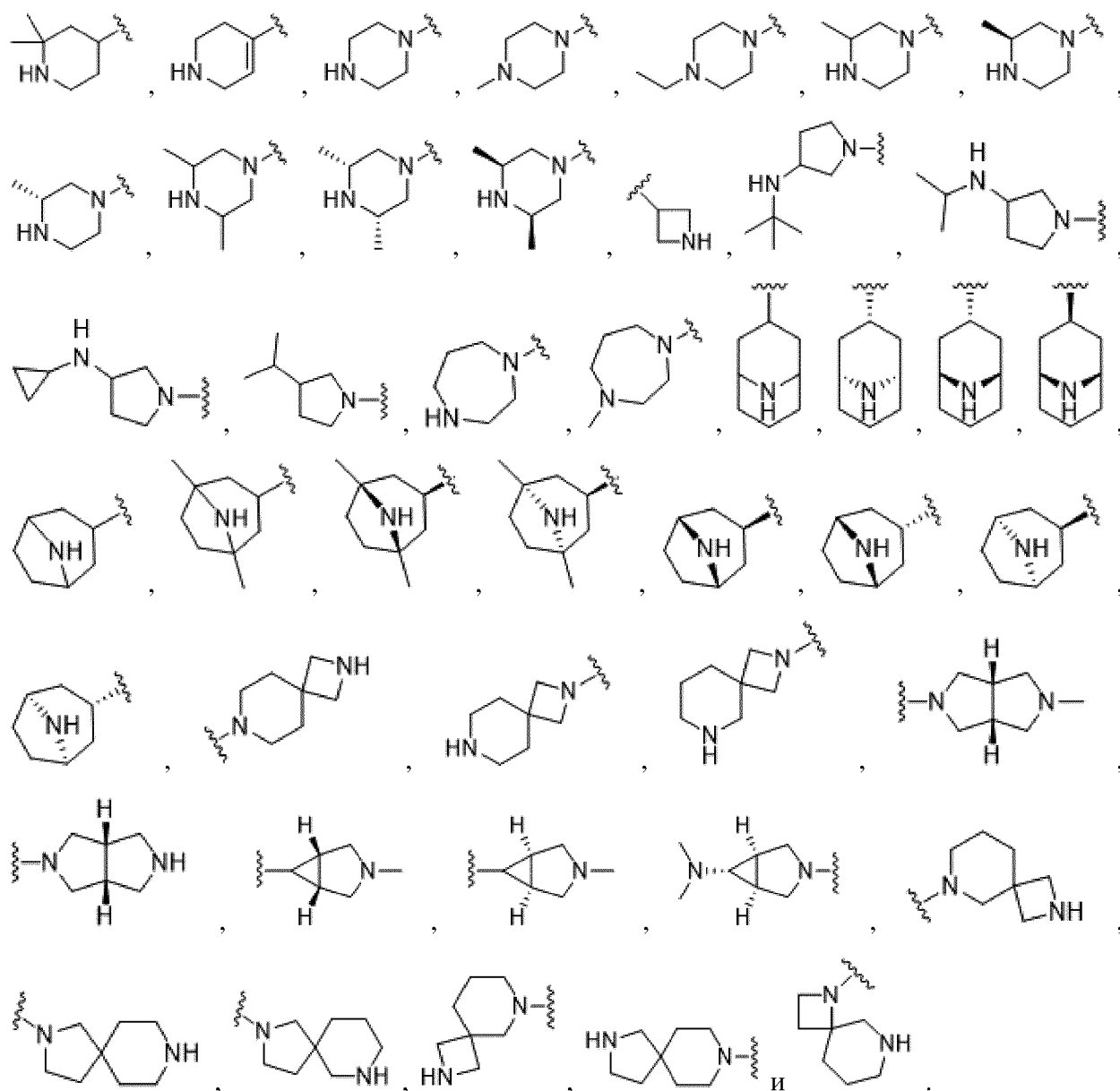
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

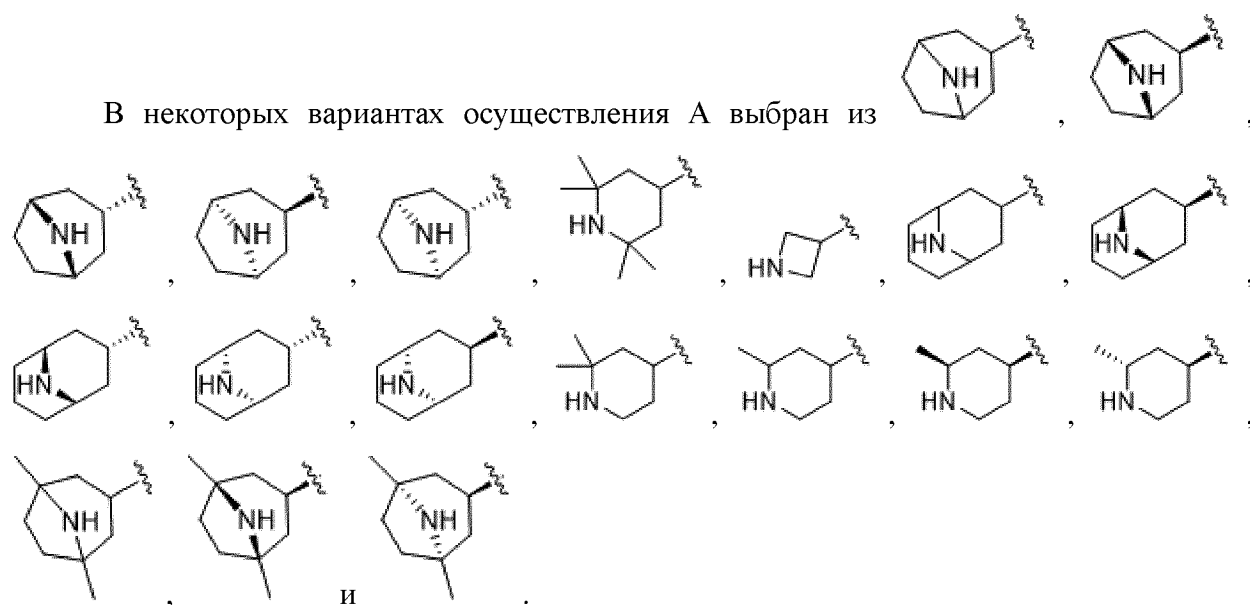
x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления 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 азабицикло[3.2.1]октанил.

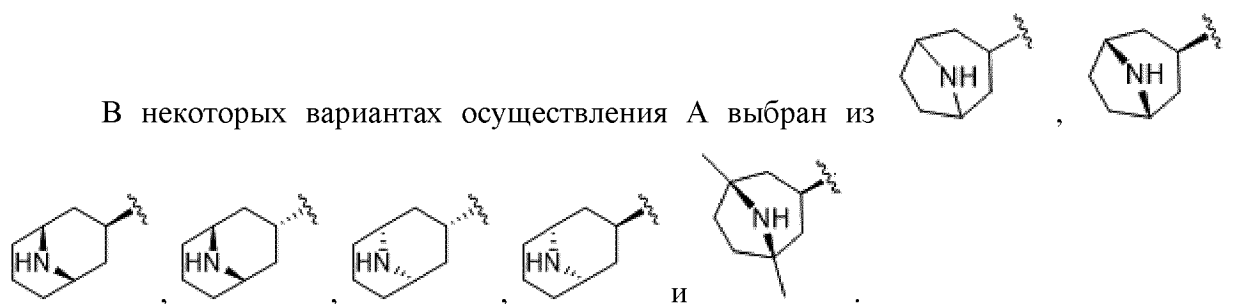


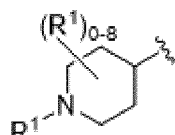


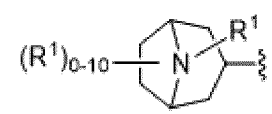
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

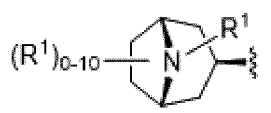


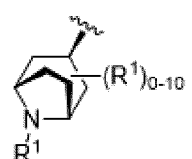
В некоторых вариантах осуществления А выбран из

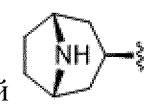


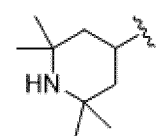
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых

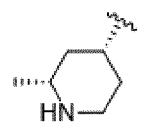
вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

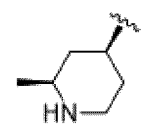
осуществления А представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления А

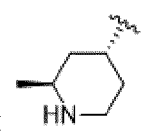
представляет собой , где каждая R^1 независимо представляет собой водород

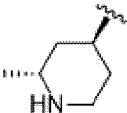
или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

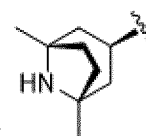
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

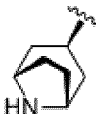
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

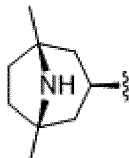
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

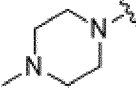
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

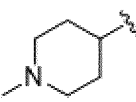
с собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

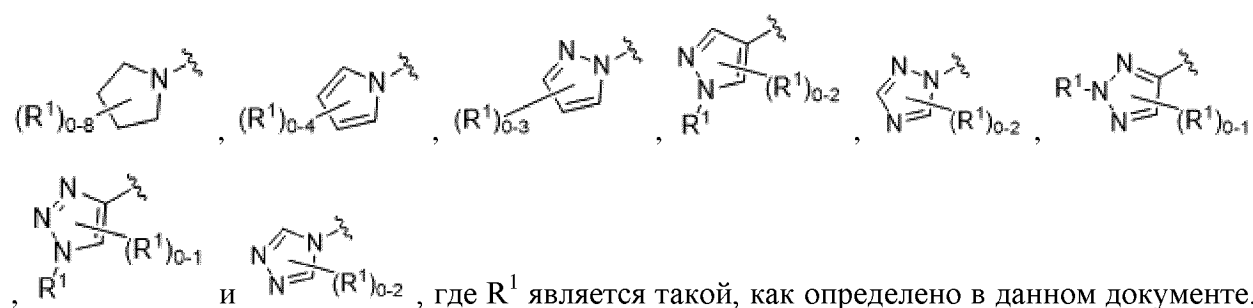
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

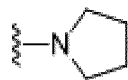
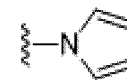
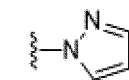
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

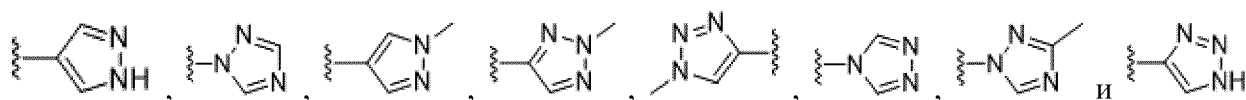
А представляет собой .

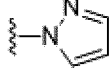
В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, который необязательно замещен с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азот, замещенный с помощью R^3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NH-$.

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 моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

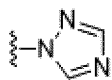


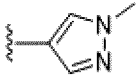
В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , ,

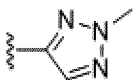
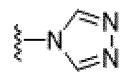


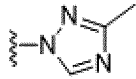
. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой  . В некоторых

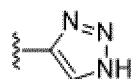
вариантах осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

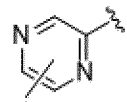
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления В

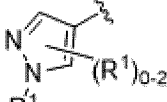
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления В представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой  .

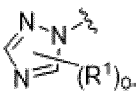
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой  . В некоторых

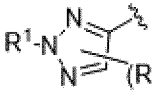
вариантах осуществления В представляет собой  .

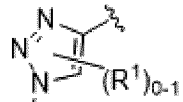
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой _{(R¹)₀₋₃}, где R¹ является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой _{R¹}_{(R¹)₀₋₂}, где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых

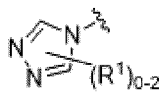
вариантах осуществления В представляет собой _{(R¹)₀₋₃}, где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В

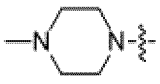
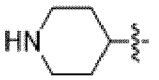
представляет собой _{(R¹)₀₋₂}, где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

_{R¹}_{(R¹)₀₋₁}, где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В

некоторых вариантах осуществления В представляет собой _{R¹}_{(R¹)₀₋₁}, где каждая R¹

независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах

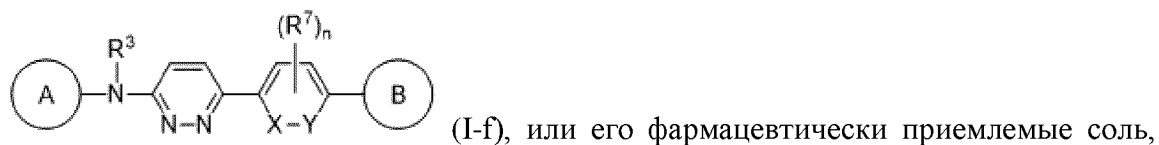
осуществления В представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления В

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой -OR^A.

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



сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где:

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹;

каждый из X и Y независимо представляет собой C, C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b});

каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C₁-

С₆алкиленарил, С₁-С₆алкениленарил, С₁-С₆алкиленгетероарил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁸; 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 R⁸;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, циано, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил или -OR^A;

каждый R³ независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил или С₁-С₆галогеналкил;

каждый R⁴ представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

R^{5a} представляет собой водород, С₁-С₆алкил или -OR^F;

R^{5b} представляет собой водород или С₁-С₆алкил; или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу;

каждый R^{5c} представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил или C(O)R^D;

каждый R⁷ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, галоген, оксо, циано, NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R⁹; или

две группы R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены (например, X или Y), образуют

4-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый из циклоалкила,

гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁹;

каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R¹¹;

каждый R^A независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил, С₁-С₆алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-

C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A, или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R¹⁰;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкиленарил или C₁-C₆алкиленгетероарил;

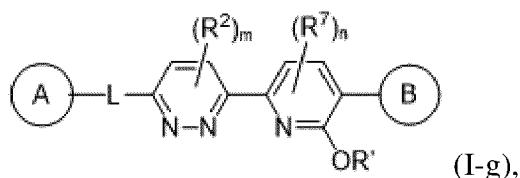
R^F представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил или галоген;

каждый R¹¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

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

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



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

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹;

L отсутствует, представляет собой C₁-C₆алкилен, C₁-C₆гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R³)-, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁸; 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 R⁸;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или -OR^A;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил;

каждый R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил,

циклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

R' 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, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, $NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-SR^E$, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; каждый из R^8 и R^9 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, $-OR^A$; или

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

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_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^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген;

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 $-OR^A$;

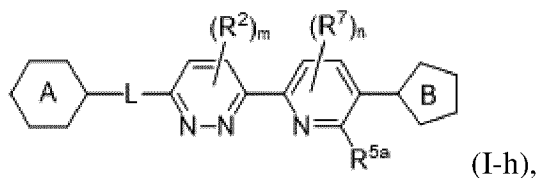
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R' 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. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой водород.

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



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

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

L отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкилен, C_1 - C_6 гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)- или -C(O)N(R^3)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

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, -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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8 ; или

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^4 представляет собой 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;

R^{5a} 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, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый R^7 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, галоген, оксо, циано, NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R^9 ; каждый из R^8 и R^9 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^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, 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 -

С₆галогеналкил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил, С₁-С₆алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -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 R¹⁰;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил или С₁-С₆алкиленгетероарил;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой С₁-С₆алкил или галоген;

каждый R¹¹ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

m равняется 0, 1 или 2;

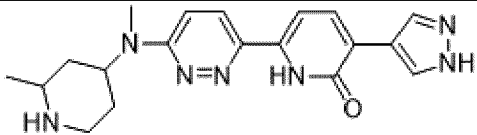
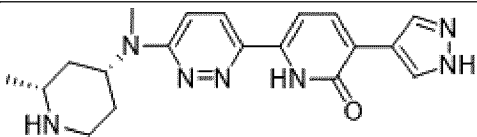
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

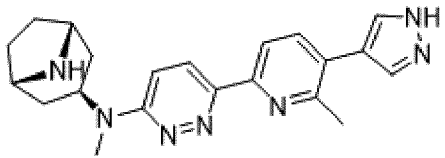
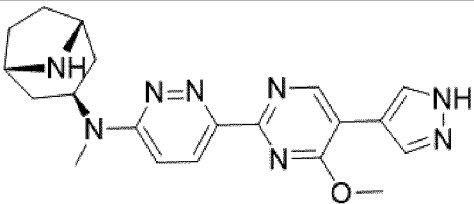
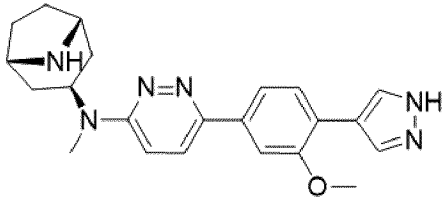
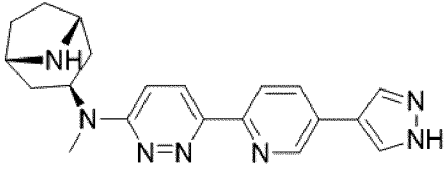
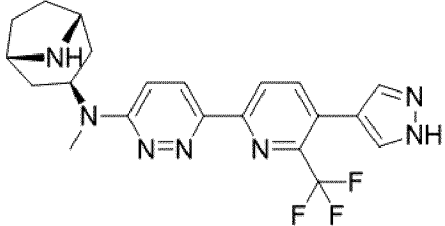
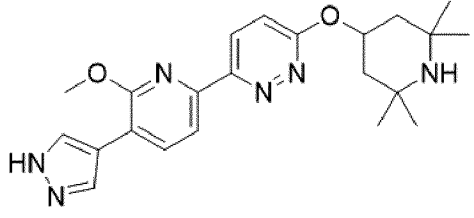
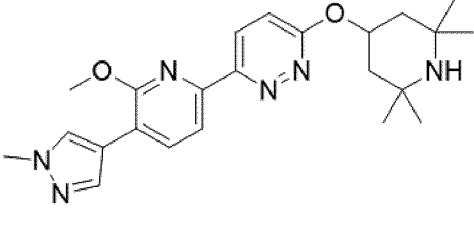
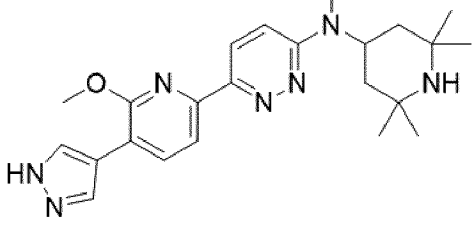
В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой С₁-С₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой С₁-С₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой -OR^A.

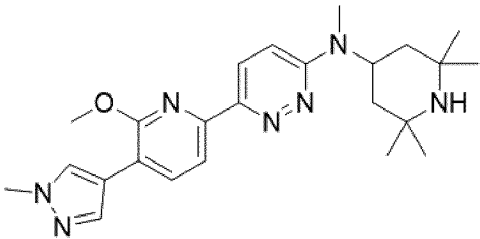
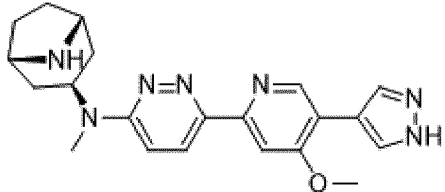
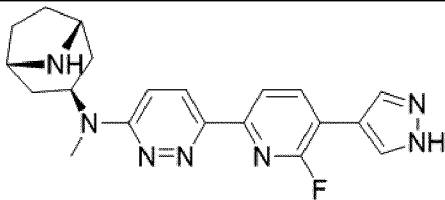
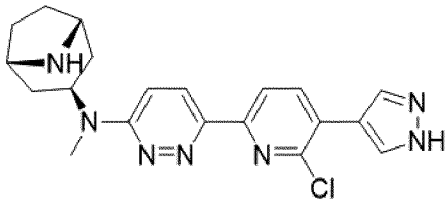
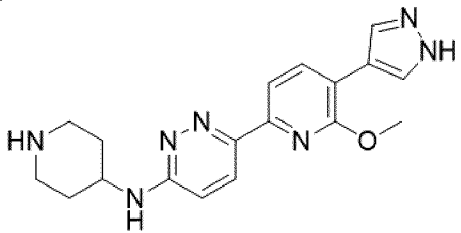
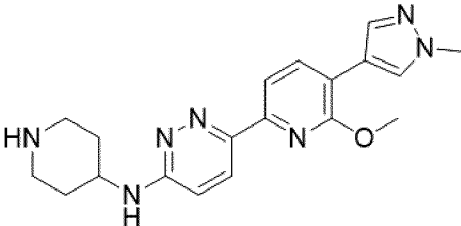
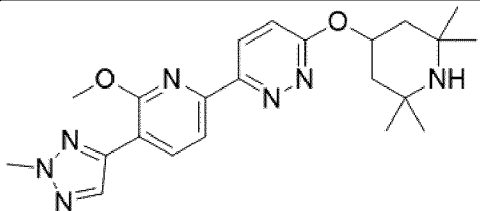
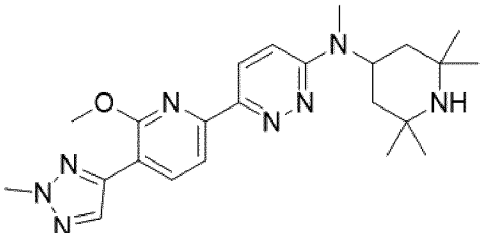
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

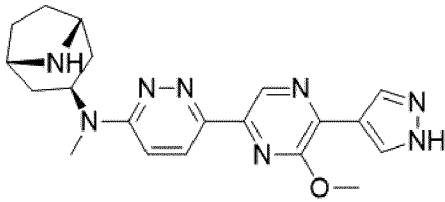
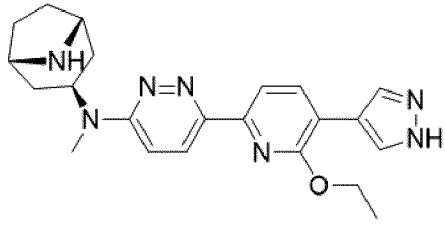
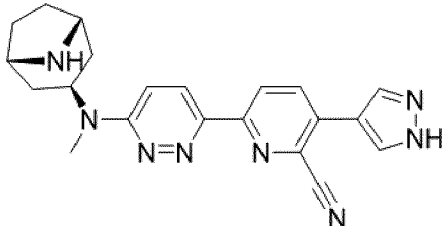
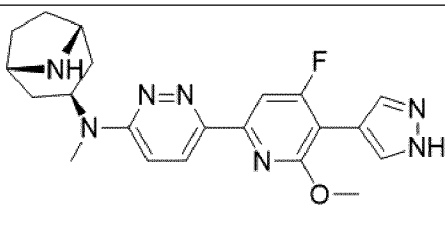
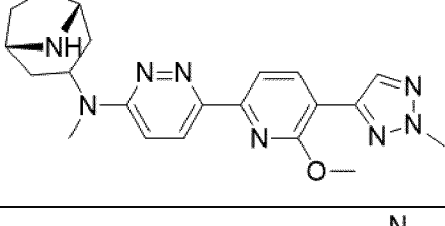
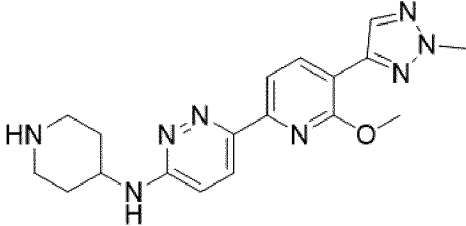
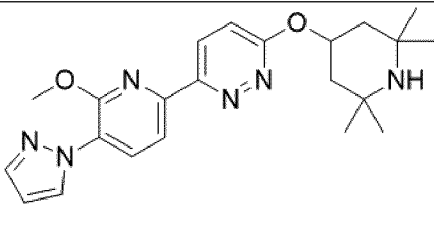
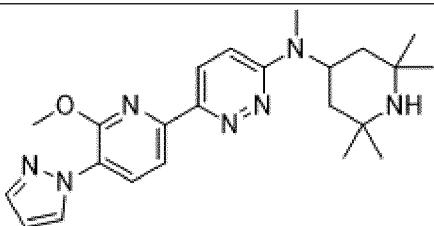
Таблица 1. Иллюстративные соединения

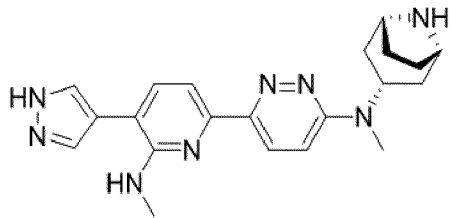
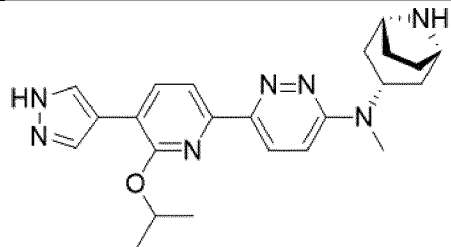
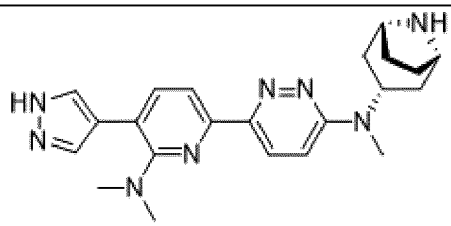
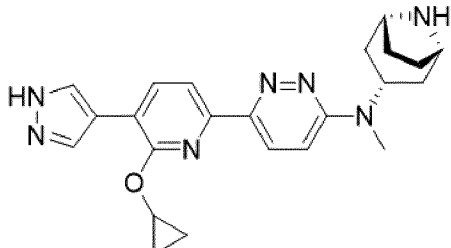
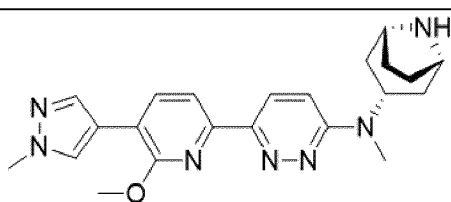
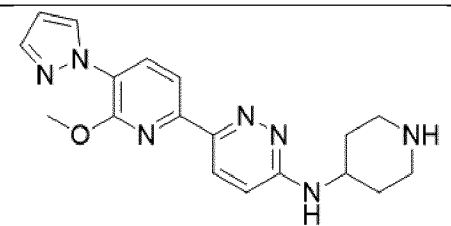
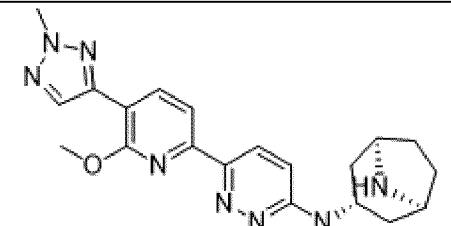
№ соединения	Структура
125	
126	

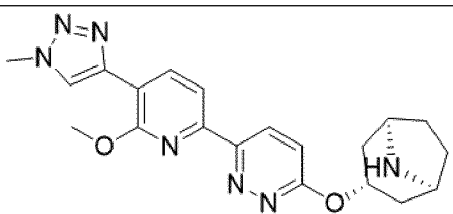
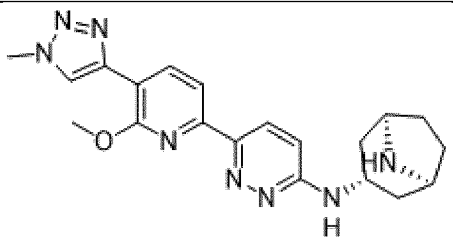
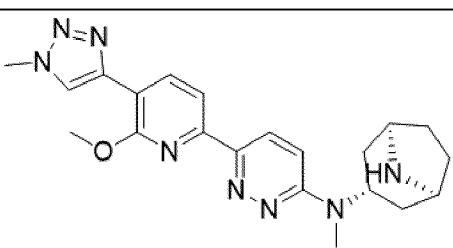
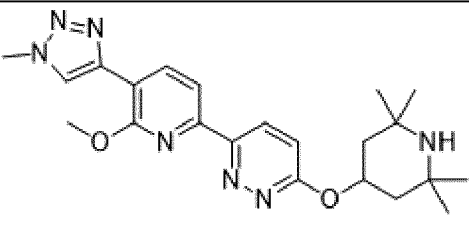
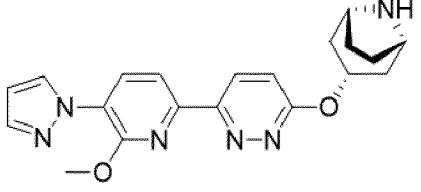
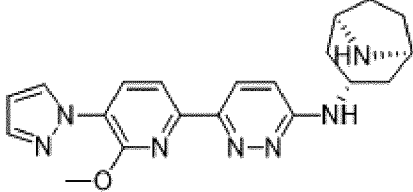
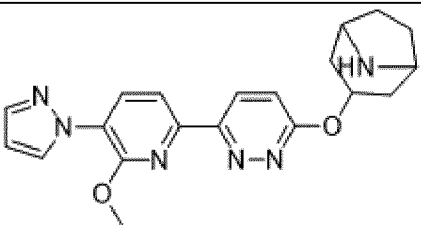
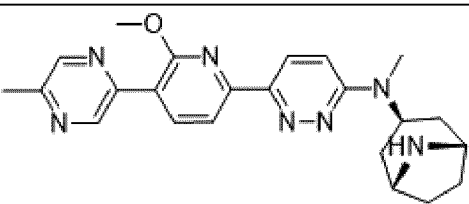
127	
128	
129	
130	
133	
134	
135	
136	
161	
162	

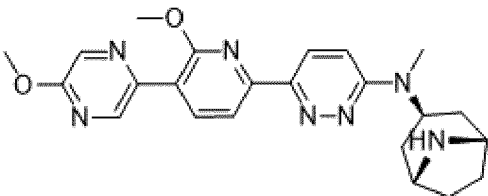
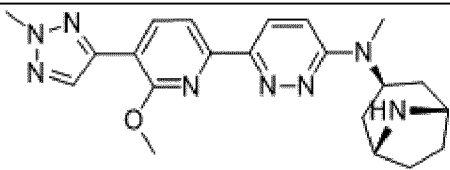
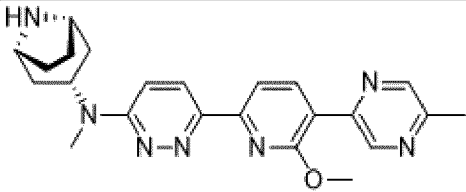
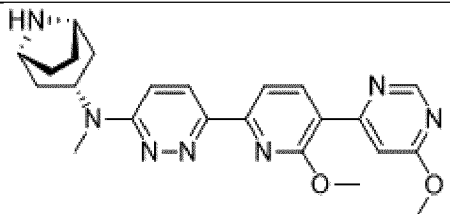
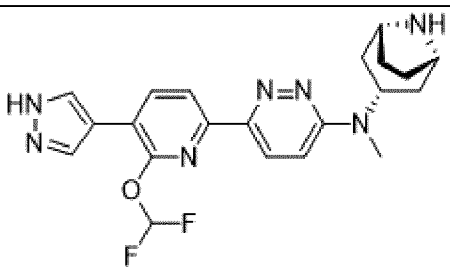
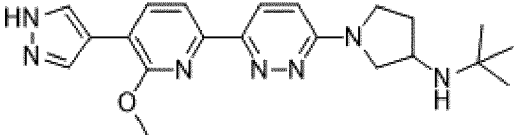
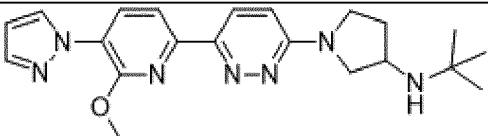
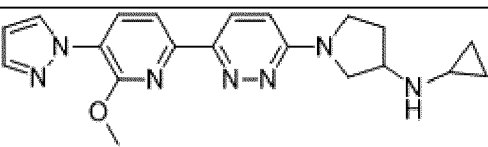
171	
207	
208	
217	
236	
244	
245	
246	

247	
248	
249	
250	
256	
257	
258	
259	

260	
261	
262	
268	
269	
270	
271	
272	

283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	

290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из М и Р независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH); X представляет собой $N(R^{5c})$ (например, NH); Y представляет собой $C(R^{5a})(R^{5b})$ (например, $-C(O)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, азабицикло[3.2.1]октанил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой -N(R³)- (например, NMe); каждый из М и Р независимо представляет собой C(R²) (например, CH); Х представляет собой N(R^{5c}) (например, NH); Y представляет

собой $C(R^{5a})(R^{5b})$ (например, $-C(O)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b), (I-e) и (I-h) представляет собой соединение 130 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, азабицикло[3.2.1]октанил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH); X представляет собой N; Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(OMe)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-g) и (I-h) представляет собой соединение 133 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, азабицикло[3.2.1]октанил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH); X представляет собой N; Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(OMe)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-g) и (I-h) представляет собой соединение 134 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH); X представляет собой N; Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(OMe)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-g) и (I-h) представляет собой соединение 135 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH); X представляет собой N; Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(OMe)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-g) и (I-h) представляет собой соединение 136 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$

(например, CH); X представляет собой N или $N(R^{5c})$ (например, NH); Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(OMe)-$) или $C(R^{5a})(R^{5b})$ (например, $-C(O)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 161 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) представляет собой соединение 162 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); B представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразолил); L представляет собой $-N(R^3)-$ (например, NMe); каждый из M и P независимо представляет собой $C(R^2)$ (например, CH) или N; X представляет собой N или $N(R^{5c})$ (например, NH); Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $-C(CH_3)$, $-C(OMe)-$, $C(CN)$, $N(CH_3)_2$, $C(O-$ циклоалкил)) или $C(R^{5a})(R^{5b})$ (например, $-C(O)-$); и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение, выбранное из любого из соединений 171, 217, 236, 244-305, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из любого из соединений 133, 134, 245, 246, 247, 249, 250, 260, 261, 262, 268, 269, 272, 284 и 286. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из любого из соединений 249, 250, 260, 261, 268, 269, 284 и 286. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не представляет собой соединение 207 или 208.

Фармацевтические композиции, наборы и введение

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

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью любого способа, известного в области фармакологии. В целом, такие способы получения включают стадии объединения соединения формулы (I) ("активного ингредиента") с носителем и/или одним или несколькими другими

дополнительными ингредиентами и затем при необходимости и/или при желании придания формы и/или упаковывания продукта в желаемую одно- или многодозовые единицы введения.

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

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

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

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (в том числе подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутрикожно) с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или

посредством имплантированного резервуара. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соединения или композиции можно вводить внутривенно и/или перорально.

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

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

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

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно если мишень лечения включает участки или органы, легко доступные посредством местного нанесения, включая заболевания глаза, кожи или

нижнего отдела кишечника. Подходящие составы для местного введения легко получить для каждого из таких участков или органов.

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

С целью продления эффекта лекарственного средства часто необходимо замедлить поглощение лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в виде. Тогда скорость поглощения лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченное поглощение парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

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

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

Точное количество соединения, необходимое для достижения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от, например, вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести побочных эффектов или нарушения, природы конкретного(-ых) соединения(-ий), способа введения и т. п.

Требуемая дозировка может доставляться три часа в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, через день, каждые три дня, каждую неделю, через неделю, каждые три недели или каждые четыре недели. В определенных вариантах осуществления требуемая дозировка может доставляться с применением нескольких введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений).

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

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

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

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

Соединение или композицию можно вводить одновременно с, до или после одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств, которые можно применять в

виде, например, комбинированных видов терапии. Фармацевтические средства включают терапевтически активные средства. Фармацевтические средства также включают профилактические активные средства. Каждое дополнительное фармацевтическое средство можно вводить в дозе и/или согласно графику, определенным для этого фармацевтического средства. Дополнительные фармацевтические средства также можно вводить вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанными в данном документе, в виде одной дозы или вводить по отдельности в разных дозах. Конкретная комбинация, подлежащая использованию, в схеме введения будет учитывать совместимость соединения по настоящему изобретению с дополнительными фармацевтическими средствами и/или требуемый терапевтический и/или профилактический эффект, подлежащий достижению. В целом, ожидается, что дополнительные фармацевтические средства, применяемые в комбинации, будут применяться в уровнях, которые не превышают уровни, в которых они применяются по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, применяемые в комбинации, будут более низкими, чем применяемые по отдельности.

Иллюстративные дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, противодиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессивные средства и обезболивающее средство. Фармацевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как соединения, представляющие собой лекарственные средства (например, соединения, одобренные Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, представленные в Своде федеральных законоположений (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, 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, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D,

CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALT, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GF11, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHRP, 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, MYO19, MYO3A, MYO9B, 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, SH3BGR12, 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, MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS, AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4, CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, 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, ERFFI1, ESR2,RP11-544I20.2, ESRRRA, 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, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-
 LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXX1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4,
 FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXYD3,
 FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14,
 GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1,
 GDPD2, GDPD5, GEMIN7,MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL,
 GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2,
 GNAI2, GNAQ, GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3,CHFR,
 GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141,EPDR1, GPR155,
 GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3,ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7,
 GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2,
 GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2,
 HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2,
 AC104389.4, HBE1,OR51B5, HBG2,HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2,
 HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP,
 HIRA, C2orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4,
 HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3,
 HOXB3, HOXB3,HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3,HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1,
 HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2,
 ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3,
 IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32,
 IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1,
 INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2,
 IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1,
 ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2,
 KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2,
 KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20,
 KCTD7,RABGEF1, KDM1B, KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196,
 KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753,
 KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27,
 KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4,
 KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7,
 KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1,
 KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5,

LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12, CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3, SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCERS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1, MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1, MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1, MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33, BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7, MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5, MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1, CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1, NME1-NME2, NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIP3, NPIP4, NPIP9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PADI1, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6, PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4, AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB,

PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4,FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP, AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C, AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B, AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2,PPT2-EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1, PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L, PRR15L, PRR5,PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50, PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1, PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1, PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRICH1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D, TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1, RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAP1A, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7,AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E, RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC, RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4,ANG, AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8,CDK11A, RP11-120M18.2,PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1,CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6,INO80C, RP11-337C18.10,CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4,IRF9, RP11-484M3.5,UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6,CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4,SQRDL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6,GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32,RPL17, RPL23A, RPL36,HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1,

SCNN1D, SCO2, SCOC, 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, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1, SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN, SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC, STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H, TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6,CTNND1, TNFAIP2,

TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB80S, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.

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

Иллюстративные гены, которые могут быть модулированы с помощью соединений формулы (I), описанных в данном документе, также могут включать, среди прочего,

AC005258.1, AC005943.1, AC007849.1, AC008770.2, AC010487.3, AC011477.4, AC012651.1, AC012531.3, AC034102.2, AC073896.4, AC104472.3, AL109811.3, AL133342.1, AL137782.1, AL157871.5, AF241726.2, AL355336.1, AL358113.1, AL360181.3, AL445423.2, AL691482.3, AP001267.5, RF01169 и RF02271.

Соединения, описанные в данном документе, кроме того, можно применять для модулирования последовательности, содержащей конкретную последовательность сайта сплайсинга, например последовательность РНК (например, последовательность pre-mRNA). В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 5'-сайта сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 3'-сайта сплайсинга. Иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAAGcaaguu, AAAGuaaaaa, AAAGuaaaaau, AAAGuaaagu, AAAGuaaaaa, AAAGuaaaug, AAAGuaaaaau, AAAGuaaacac, AAAGuaaaca, AAAGuaacuu, AAAGuaagaa, AAAGuaagac, AAAGuaagag, AAAGuaagau, AAAGuaagca, AAAGuaagcc, AAAGuaagcu, AAAGuaagga, AAAGuaaggg, AAAGuaaggu, AAAGuaagua, AAAGuaaguc, AAAGuaagug, AAAGuaaguu, AAAGuaaucu, AAAGuaauua, AAAGuacaaa, AAAGuaccgg, AAAGuacuag, AAAGuacugg, AAAGuacuuc, AAAGuacuug, AAAGuagcuu, AAAGuaggag, AAAGuaggau, AAAGuagggg, AAAGuaggua, AAAGuaguaa, AAAGuauuuu, AAAGuauccu, AAAGuauucuc, AAAGuaugga, AAAGuaugua, AAAGuaugug, AAAGuauguu, AAAGuauggg, AAAGuauuuu, AAAGucagau, AAAGucugag, AAAGugaaua, AAAGugagaa, AAAGugagac, AAAGugagag, AAAGugagau, AAAGugagca, AAAGugagcu, AAAGugaggg, AAAGugagua, AAAGugaguc, AAAGugagug, AAAGugaguu, AAAGugcguc, AAAGugcuga, AAAGugggguc, AAAGugggguu, AAAGuggguua, AAAGuguaug, AAAGugugug, AAAGuguguu, AAAGuuuagu, AAAGuuacu, AAAGuuagug, AAAGuuuagu, AAAGuuugau, AAAGuuugua, AACGuaaaac, AACGuaaaagc, AACGuaaaagg, AACGuaagca, AACGuaaggg, AACGuaaguc, AACGuaagug, AACGuaaagg, AACGuaagga, AACGuaugua, AACGuauguu, AACGugagca, AACGugagga, AACGugauuu, AACGuggggau, 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, AAGGuaaaaac, AAGGuaaaaag, AAGGuaaaaau, AAGGuaaaaca, AAGGuaaaacc, AAGGuaaaacu, AAGGuaaaaga, AAGGuaaaagc, AAGGuaaaagg, AAGGuaaaagu, AAGGuaaaaua, AAGGuaaauc, AAGGuaaaug, AAGGuaaaaau, AAGGuaaaca, 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, AAGGuaauuc, AAGGuaauga, AAGGuaaugc, AAGGuaaugg, AAGGuaaugu, AAGGuaauua, AAGGuaauuc,

AAGguaauug, AAGguaauuu, AAGguacaaa, AAGguacaag, AAGguacaau, AAGguacacc,
 AAGguacacu, AAGguacagg, AAGguacagu, AAGguacaua, AAGguacaug, AAGguacauu,
 AAGguacca, AAGguaccag, AAGguaccga, AAGguaccu, 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, AAGguagggg, AAGguaggua, AAGguagguc, AAGguaggug,
 AAGguagguu, AAGguaguaa, AAGguaguag, AAGguagucu, AAGguagugc, AAGguagugg,
 AAGguaguuc, AAGguaguuu, AAGguauaaa, AAGguauaa, AAGguauaca, AAGguauacu,
 AAGguauaau, AAGguauauc, AAGguauaug, AAGguauauu, AAGguauacac, AAGguauacag,
 AAGguauacc, AAGguauaccu, AAGguauacuc, AAGguauacug, AAGguauacuu, AAGguaugaa,
 AAGguaugac, AAGguaugag, AAGguaugau, AAGguaugca, AAGguaugcc, AAGguaugcu,
 AAGguaugga, AAGguauggc, AAGguauggg, AAGguaugua, AAGguauguc, AAGguaugug,
 AAGguauguu, AAGguauuaa, AAGguauuac, AAGguauuag, AAGguauuuu, AAGguauucc,
 AAGguauuga, AAGguauugu, AAGguauuuu, AAGguauuuc, AAGguauuuug, 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,
 AAGguccag, AAGguccuc, AAGguccuuc, AAGgucgagg, AAGgucuaau, AAGgucuaacc,
 AAGgucuaau, AAGgucuccu, AAGgucucug, AAGgucucuu, AAGgucugaa, AAGgucugag,
 AAGgucugga, AAGgucuggg, AAGgucugua, AAGgucuguu, AAGgucuuu, AAGgucuuu,
 AAGgugaaac, AAGgugaaag, AAGgugaaau, AAGgugaacu, AAGgugaagc, AAGgugaagg,
 AAGgugaagu, AAGgugaaua, AAGgugaauug, AAGgugaauu, AAGgugacaa, AAGgugacag,
 AAGgugacau, AAGgugacug, AAGgugacuu, AAGgugagaa, AAGgugagac, AAGgugagag,
 AAGgugagau, AAGgugagca, AAGgugagcc, AAGgugagcg, AAGgugagcu, AAGgugagga,
 AAGgugaggc, AAGgugaggg, AAGgugaggu, AAGgugagua, AAGgugaguc, AAGgugagug,
 AAGgugagu, AAGgugauaa, AAGgugauca, AAGgugauc, AAGgugauga, AAGgugaugc,
 AAGgugaugu, AAGgugauua, AAGgugaauug, AAGgugaauuu, AAGgugcaca, AAGgugcauc,
 AAGgugcccu, AAGgugccug, AAGgugcgug, AAGgugcguu, AAGgugcucc, AAGgugcuga,
 AAGgugcugc, AAGgugcugg, AAGgugcuua, AAGgugcuuu, AAGguggaua, AAGguggcua,
 AAGguggcug, AAGguggcuu, AAGgugggaa, AAGgugggag, AAGguggggau, AAGguggggca,
 AAGguggggcc, AAGguggggcg, AAGguggggga, AAGgugggggu, AAGguggggua, AAGguggggug,
 AAGguggguu, AAGguggguua, AAGguggguac, AAGguggguau, AAGgugggug, AAGguggguu,
 AAGguggguuc, AAGguggguuu, AAGguguaag, AAGgugucac, 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,
 AAGguuacaa, AAGguucaag, AAGguuccuu, AAGguucggc, AAGguucguu, AAGguucuaa,
 AAGguucuga, AAGguucuuu, AAGguugaau, AAGguugacu, AAGguugagg, AAGguugagu,
 AAGguugaua, AAGguugcac, AAGguugcug, AAGguuggaa, AAGguuggca, AAGguuggga,
 AAGguugggg, AAGguuggua, AAGguugguc, AAGguuggug, AAGguugguu, AAGguuguaa,
 AAGguugucc, AAGguugugc, AAGguuguua, AAGguuuacc, AAGguuuaua, AAGguuuauu,
 AAGguuuccu, AAGguuucgu, AAGguuugag, AAGguuugca, AAGguuugcc, AAGguuugcu,
 AAGguuugga, AAGguuuggu, AAGguuugua, AAGguuuguc, AAGguuugug, AAGguuuuaa,
 AAGguuuuca, AAGguuuucg, AAGguuuugc, AAGguuuugu, AAGguuuuuu, AAUgcaagua,
 AAUgcaaguc, AAUguaaaca, AAUguaaaua, AAUguaaauc, AAUguaaaug, AAUguaaaau,
 AAUguaacua, AAUguaagaa, AAUguaagag, AAUguaagau, AAUguaagcc, AAUguaagcu,
 AAUguaagga, AAUguaagua, AAUguaaguc, AAUguaagug, AAUguaaguu, AAUguaauca,
 AAUguaauga, AAUguaaugu, AAUguacauc, AAUguacaug, AAUguacgau, AAUguacgua,
 AAUguacguc, AAUguacgug, AAUguacucu, AAUguaggca, AAUguagggu, 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, AAUguggguu, AAUgugugua,
 AAUguuaagu, AAUguuagaa, AAUguuagau, AAUguuagua, AAUguuggug, ACaAgcaagua,
 ACaAguaaaua, ACaAguaaaug, ACaAguaagaa, ACaAguaagca, ACaAguaagua, ACaAguaaguc,
 ACaAguaagug, ACaAguaaguu, ACaAguacgua, ACaAguaggug, ACaAguaauac, ACaAguaugua,
 ACaAgucaguu, ACaAgugagaa, ACaAgugagcc, ACaAgugagcu, ACaAgugagga, ACaAgugaggu,
 ACaAgugagua, ACaAgugaguc, ACaAgugagug, ACaAgugaguu, ACaAgugggua, ACaAguggguu,
 ACaAguguaaa, ACaAguaaagc, ACaAguaaagu, ACaAguaaugu, ACaAguugagu, ACaAguuguga,
 ACCguaagua, ACCgugagaa, ACCgugagca, ACCgugaguu, ACCgugggug, ACGuaaaaac,
 ACGguaacua, ACGguaagua, ACGguaagug, ACGguaaguu, ACGguaauua, ACGguaauuu,
 ACGguacaau, ACGguacagu, ACGguaccag, ACGguacggu, ACGguacgua, ACGguaggaa,
 ACGguaggag, ACGguaggug, ACGguaguaa, ACGguauaau, ACGguaugac, ACGguaugcg,
 ACGguaugua, ACGguauguc, ACGgugaaac, ACGgugaagu, ACGgugaauc, ACGgugacag,
 ACGgugacca, ACGgugagaa, ACGgugagau, ACGgugagcc, ACGgugagua, ACGgugagug,
 ACGgugaguu, ACGgugcgug, ACGguggcac, ACGguggggc, ACGgugggug, ACGguguagu,
 ACGgugucac, ACGgugugua, ACGguguguu, ACGguuagug, ACGguuaguu, ACGguucaau,
 ACUguaaaua, ACUguaagaa, ACUguaagac, ACUguaagca, ACUguaagcu, ACUguaagua,
 ACUguaaguc, ACUguaaguu, ACUguacguu, ACUguacugc, ACUguaggcu, ACUguaggua,
 ACUguauauu, ACUguaugaa, ACUguaugcu, ACUguaugug, ACUguauucc, ACUgucagcu,
 ACUgucagug, ACUgugaacg, ACUgugagca, ACUgugagcg, ACUgugagcu, ACUgugagua,
 ACUgugaguc, ACUgugagug, ACUgugaguu, ACUgugggua, ACUgugugug, ACUguuaagu,

AGAgcaagua,	AGAguaaaac,	AGAguaaacg,	AGAguaaaga,	AGAguaaagu,	AGAguaaauc,
AGAguaaaug,	AGAguaacau,	AGAguaacua,	AGAguaagaa,	AGAguaagac,	AGAguaagag,
AGAguaagau,	AGAguaagca,	AGAguaagcu,	AGAguaagga,	AGAguaaggc,	AGAguaaggg,
AGAguaaggu,	AGAguaaguc,	AGAguaagug,	AGAguaaguu,	AGAguaauaa,	AGAguaaugu,
AGAguaauuc,	AGAguaauuu,	AGAguacacc,	AGAguaccug,	AGAguacgug,	AGAguacucu,
AGAguacuga,	AGAguacuuu,	AGAguagcug,	AGAguaggaa,	AGAguaggga,	AGAguagggu,
AGAguagguc,	AGAguaggug,	AGAguagguu,	AGAguaauaa,	AGAguaauuu,	AGAguaugaa,
AGAguaugac,	AGAguaugau,	AGAguauguc,	AGAguaugug,	AGAguauguu,	AGAguaauaa,
AGAguaauuau,	AGAgucagug,	AGAgugagac,	AGAgugagag,	AGAgugagau,	AGAgugagca,
AGAgugagua,	AGAgugaguc,	AGAgugagug,	AGAgugaguu,	AGAgugcguc,	AGAgugggga,
AGAgugggug,	AGAgugugug,	AGAguguuuc,	AGAguuagua,	AGAguugaga,	AGAguugagu,
AGAguugguu,	AGAguuugau,	AGCguaagcu,	AGCguaagug,	AGCgugagcc,	AGCgugagug,
AGCguuguuc,	AGGgcagagu,	AGGgcagccu,	AGGgcuagua,	AGGguaaaga,	AGGguaaaua,
AGGguaaauc,	AGGguaaaau,	AGGguaacca,	AGGguaacug,	AGGguaacuu,	AGGguaagaa,
AGGguaagag,	AGGguaagau,	AGGguaagca,	AGGguaagga,	AGGguaaggc,	AGGguaaggg,
AGGguaagua,	AGGguaaguc,	AGGguaagug,	AGGguaaguu,	AGGguaauac,	AGGguaauga,
AGGguaauua,	AGGguaauuu,	AGGguacacc,	AGGguacagu,	AGGguacggu,	AGGguaggac,
AGGguaggag,	AGGguaggca,	AGGguaggcc,	AGGguaggga,	AGGguagggu,	AGGguagguc,
AGGguaggug,	AGGguagguu,	AGGguauaua,	AGGguaugac,	AGGguaugag,	AGGguaugau,
AGGguaugca,	AGGguaugcu,	AGGguauggg,	AGGguauggu,	AGGguaugua,	AGGguauguc,
AGGguaugug,	AGGguaauac,	AGGguaauuc,	AGGguaauuuc,	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,	AGGgugggga,
AGGgugggggu,	AGGgugggga,	AGGgugggug,	AGGgugugua,	AGGgugugug,	AGGguuaaug,
AGGguuagaa,	AGGguuaguu,	AGGguuggug,	AGGguuugug,	AGGguuuguu,	AGUguaaaag,
AGUguaaaua,	AGUguaaaau,	AGUguaagaa,	AGUguaagag,	AGUguaagau,	AGUguaagca,
AGUguaagcc,	AGUguaagua,	AGUguaagug,	AGUguaaguu,	AGUguaauug,	AGUguaaggac,
AGUguaagguc,	AGUguaugag,	AGUguaugua,	AGUguauguu,	AGUguaauugu,	AGUguaauua,
AGUgucaguc,	AGUgugagag,	AGUgugagca,	AGUgugagcc,	AGUgugagcu,	AGUgugagua,
AGUgugaguc,	AGUgugagug,	AGUgugaguu,	AGUgugggga,	AGUgugggug,	AGUgugugua,
AGUguuccua,	AGUguugggg,	AGUguuucag,	AUAguaaaua,	AUAguaagac,	AUAguaagau,
AUAguaagca,	AUAguaagua,	AUAguaagug,	AUAguaaguu,	AUAguaaggua,	AUAguauguu,
AUAgucucac,	AUAgugagac,	AUAgugagag,	AUAgugagau,	AUAgugagcc,	AUAgugaggc,
AUAgugagua,	AUAgugaguc,	AUAgugagug,	AUAgugcguc,	AUAgugugua,	AUAguucagu,
AUGguaagcc,	AUGguaaguu,	AUGguaaucc,	AUGgugagua,	AUGgcaagcg,	AUGgcaagga,
AUGgcaaguu,	AUGgcaggua,	AUGgcaugug,	AUGgcgccau,	AUGgcuugug,	AUGguaaaac,
AUGguaaaau,	AUGguaaaacc,	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,	AUGguacggu,
AUGguagauc,	AUGguagcag,	AUGguagcug,	AUGguaggaa,	AUGguaggau,	AUGguaggca,
AUGguaggcu,	AUGguagggg,	AUGguagggu,	AUGguaggua,	AUGguaggug,	AUGguaguuu,
AUGguauagu,	AUGguauaua,	AUGguaucag,	AUGguaucuu,	AUGguaugau,	AUGguaugca,
AUGguaugcc,	AUGguaugcg,	AUGguaugcu,	AUGguaugga,	AUGguauggc,	AUGguaugug,
AUGguauguu,	AUGguauuau,	AUGguaauga,	AUGguaauug,	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,	AUUGuaaaau,	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,
CAAguaaaau,	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,	CAAgugauc,
CAAgugaucu,	CAAgugauuc,	CAAgugauug,	CAAgugauuu,	CAAgugccuu,	CAAgugggua,
CAAguggguc,	CAAgugggug,	CAAgugugag,	CAAguaaaaa,	CAAguaaagu,	CAAguaaauc,
CAAguuagaa,	CAAguuaguu,	CAAguucag,	CAAguuccgu,	CAAguuggua,	CAAguuuagu,
CAAguuucca,	CAAguuuguu,	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,	CAGguaaaag,	CAGguaaaaca,	CAGguaaaacc,	CAGguaaaaga,	CAGguaaaagc,
CAGguaaaagu,	CAGguaaaaua,	CAGguaaaau,	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,	CAGguacaau,	CAGguacaca,	CAGguacacg,	CAGguacaga,
CAGguacagg,	CAGguacagu,	CAGguacaua,	CAGguacaug,	CAGguacauu,	CAGguaccac,
CAGguacca,	CAGguaccg,	CAGguaccu,	CAGguaccgc,	CAGguaccgg,	CAGguaccuc,
CAGguaccug,	CAGguaccuu,	CAGguacgag,	CAGguacgca,	CAGguacgcc,	CAGguacggu,
CAGguacgua,	CAGguacgug,	CAGguacuaa,	CAGguacuag,	CAGguacuau,	CAGguacucc,
CAGguacucu,	CAGguacuga,	CAGguacugc,	CAGguacugu,	CAGguacuua,	CAGguacuuu,
CAGguagaaa,	CAGguagaac,	CAGguagaag,	CAGguagaca,	CAGguagacc,	CAGguagaga,
CAGguagauu,	CAGguagcaa,	CAGguagcac,	CAGguagcag,	CAGguagcca,	CAGguagcgu,
CAGguagcua,	CAGguagcuc,	CAGguagcug,	CAGguagcuu,	CAGguaggaa,	CAGguaggac,
CAGguaggag,	CAGguaggca,	CAGguaggga,	CAGguagggc,	CAGguagggg,	CAGguagggu,
CAGguaggua,	CAGguagguc,	CAGguaggug,	CAGguagguu,	CAGguaguaa,	CAGguaguau,
CAGguaguca,	CAGguaguuc,	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,	CAGgucaaca,	CAGgucaaug,
CAGgucacgu,	CAGgucagaa,	CAGgucagac,	CAGgucagca,	CAGgucagcc,	CAGgucagcg,
CAGgucagga,	CAGgucagua,	CAGgucaguc,	CAGgucagug,	CAGgucaguu,	CAGgucaucc,
CAGgucaugc,	CAGgucauua,	CAGgucauuu,	CAGguccacc,	CAGguccacu,	CAGguccagu,
CAGguccauc,	CAGguccauu,	CAGgucccag,	CAGgucccug,	CAGguccuga,	CAGguccugc,
CAGguccugg,	CAGgucggcc,	CAGgucggug,	CAGgucguug,	CAGgucucuc,	CAGgucucuu,
CAGgucugag,	CAGgucugcc,	CAGgucugcg,	CAGgucugga,	CAGgucuggu,	CAGgucugua,
CAGgucuguc,	CAGgucugug,	CAGgucuguu,	CAGgucuucc,	CAGgucuuuc,	CAGgugaaag,
CAGgugaaau,	CAGgugaaca,	CAGgugaaga,	CAGgugaagg,	CAGgugaaua,	CAGgugaauc,
CAGgugaauu,	CAGgugacaa,	CAGgugacau,	CAGgugacca,	CAGgugaccc,	CAGgugaccg,
CAGgugaccu,	CAGgugacgg,	CAGgugacua,	CAGgugacuc,	CAGgugacug,	CAGgugagaa,
CAGgugagac,	CAGgugagag,	CAGgugagau,	CAGgugagca,	CAGgugagcc,	CAGgugagcg,
CAGgugagcu,	CAGgugagga,	CAGgugaggc,	CAGgugaggg,	CAGgugaggu,	CAGgugagua,
CAGgugaguc,	CAGgugagug,	CAGgugaguu,	CAGgugauaa,	CAGgugauc,	CAGgugaucu,
CAGgugaugc,	CAGgugaugg,	CAGgugaugu,	CAGgugauua,	CAGgugaauuc,	CAGgugaauug,
CAGgugauuu,	CAGgugcaaa,	CAGgugcaag,	CAGgugcaca,	CAGgugcacg,	CAGgugcaga,
CAGgugcagg,	CAGgugcaua,	CAGgugcauc,	CAGgugcaug,	CAGgugccaa,	CAGgugccca,

CAGgugcccc,	CAGgugcccg,	CAGgugccua,	CAGgugccug,	CAGgugcgaa,	CAGgugcgca,
CAGgugcgcc,	CAGgugcgcg,	CAGgugcgga,	CAGgugcggu,	CAGgugcgua,	CAGgugcguc,
CAGgugcgug,	CAGgugcuag,	CAGgugcuau,	CAGgugcuca,	CAGgugcucc,	CAGgugcucg,
CAGgugcugc,	CAGgugcugg,	CAGgugcuua,	CAGgugcuuc,	CAGgugcuug,	CAGguggaac,
CAGguggaag,	CAGguggaau,	CAGguggaga,	CAGguggagu,	CAGguggauu,	CAGguggcca,
CAGguggcuc,	CAGguggcug,	CAGgugggaa,	CAGgugggac,	CAGguggggag,	CAGguggggau,
CAGguggggca,	CAGguggggcc,	CAGguggggcu,	CAGguggggga,	CAGgugggggc,	CAGgugggggg,
CAGgugggggu,	CAGguggggua,	CAGgugggguc,	CAGguggggug,	CAGgugggguu,	CAGgugggucu,
CAGgugggug,	CAGguggguug,	CAGguguaca,	CAGguguagg,	CAGguguau,	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,	CAGguucua,	CAGguucugc,	CAGguucuaa,
CAGguucuc,	CAGguucuuu,	CAGguugaac,	CAGguugaag,	CAGguugagu,	CAGguugaua,
CAGguuggag,	CAGguuggca,	CAGguuggcc,	CAGguugguc,	CAGguuggug,	CAGguugguu,
CAGguuguaa,	CAGguuguac,	CAGguuguau,	CAGguuguca,	CAGguuguga,	CAGguuguug,
CAGguuuuag,	CAGguuuuacc,	CAGguuuagc,	CAGguuuagu,	CAGguuucuu,	CAGguuuugaa,
CAGguuuugag,	CAGguuuugau,	CAGguuuugcc,	CAGguuuugcu,	CAGguuuuggg,	CAGguuuuggu,
CAGguuuugua,	CAGguuuugug,	CAGguuuuguu,	CAGguuuuuc,	CAGguuuuugg,	CAGguuuuuuc,
CAGguuuuuu,	CAUgcagguu,	CAUguaaaac,	CAUguaacua,	CAUguaagaa,	CAUguaagag,
CAUguaagau,	CAUguaagcc,	CAUguaagua,	CAUguaagug,	CAUguaaguu,	CAUguaauua,
CAUguacaua,	CAUguaccac,	CAUguacguu,	CAUguaggua,	CAUguaggug,	CAUguagguu,
CAUguaugaa,	CAUguaugua,	CAUguaugug,	CAUguauguu,	CAUgugagaa,	CAUgugagca,
CAUgugagcu,	CAUgugagua,	CAUgugaguc,	CAUgugagug,	CAUgugaguu,	CAUgugcgua,
CAUgugggaa,	CAUguggguu,	CAUgugugug,	CAUguguguu,	CAUguuaaua,	CAUguuagcc,
CCAguaagau,	CCAguaagca,	CCAguaagcc,	CCAguaagcu,	CCAguaagga,	CCAguaagua,
CCAguaaguc,	CCAguaagug,	CCAguaaguu,	CCAguaauug,	CCAgucggg,	CCAguagguc,
CCAguaauug,	CCAgugaggc,	CCAgugagua,	CCAgugagug,	CCAguggguc,	CCAguuaguu,
CCAgugagug,	CCCguaagau,	CCCguauguc,	CCCguauguu,	CCCguccugc,	CCCgugagug,
CCGguaaaga,	CCGguaagau,	CCGguaagcc,	CCGguaagga,	CCGguaaggc,	CCGguaaugg,
CCGguacagu,	CCGguacuga,	CCGguauucc,	CCGgucagug,	CCGgugaaaa,	CCGgugagaa,
CCGgugaggg,	CCGgugagug,	CCGgugaguu,	CCGgugcgcg,	CCGguggggcg,	CCGguugguc,
CCUguaaaug,	CCUguaaaau,	CCUguaagaa,	CCUguaagac,	CCUguaagag,	CCUguaagca,
CCUguaagcg,	CCUguaagga,	CCUguaaguu,	CCUguaaggua,	CCUguaaggug,	CCUguaucuu,
CCUguauggu,	CCUguaugug,	CCUgugagaa,	CCUgugagca,	CCUgugaggg,	CCUgugaguc,

CCUgugagug,	CCUgugaguu,	CCUguggcuc,	CCUgugggua,	CCUgugugua,	CCUguuagaa,
CGAguagggg,	CGAguaggu,	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,	CGUguuuuuc,	CUAguaaaug,	CUAguagcgc,	CUAguagcu,
CUAguagua,	CUAguaguc,	CUAguagug,	CUAguaguu,	CUAguauuuu,	CUAguaggua,
CUAguagguu,	CUAguaugua,	CUAguauguu,	CUAgugagua,	CUCguaagca,	CUCguaagug,
CUCguaaguu,	CUCguaucug,	CUCgucugug,	CUCgugaaua,	CUCgugagua,	CUCgugauua,
CUGguaaaaa,	CUGguaaaau,	CUGguaaaacc,	CUGguaaaacg,	CUGguaaaagc,	CUGguaaaaua,
CUGguaaauc,	CUGguaaaug,	CUGguaaaau,	CUGguaacac,	CUGguaacag,	CUGguaaccc,
CUGguaacgc,	CUGguaacug,	CUGguaacuu,	CUGguagaa,	CUGguagag,	CUGguagau,
CUGguagca,	CUGguagcc,	CUGguagcu,	CUGguagga,	CUGguaggc,	CUGguaggg,
CUGguaggu,	CUGguagua,	CUGguagug,	CUGguaguu,	CUGguauga,	CUGguaugc,
CUGguauuc,	CUGguauuu,	CUGguacaac,	CUGguacaau,	CUGguacaga,	CUGguacaua,
CUGguacauu,	CUGguaccu,	CUGguacguu,	CUGguacuaa,	CUGguacuug,	CUGguacuuu,
CUGguagaga,	CUGguagaua,	CUGguagcgu,	CUGguaggau,	CUGguaggca,	CUGguaggua,
CUGguagguc,	CUGguaggug,	CUGguaucaa,	CUGguaugau,	CUGguauggc,	CUGguauggu,
CUGguaugua,	CUGguaugug,	CUGguauguu,	CUGguauuga,	CUGguauuuc,	CUGguauuuu,
CUGguacaac,	CUGgucagag,	CUGgucggc,	CUGgucggua,	CUGgucggg,	CUGgugaagu,
CUGgugaaua,	CUGgugaauu,	CUGgugacua,	CUGgugagaa,	CUGgugagac,	CUGgugagca,
CUGgugagcu,	CUGgugagga,	CUGgugaggc,	CUGgugaggg,	CUGgugaggu,	CUGgugagua,
CUGgugaguc,	CUGgugagug,	CUGgugaguu,	CUGgugauua,	CUGgugauuu,	CUGgugcaga,
CUGgugcgc,	CUGgugcgug,	CUGgugcuga,	CUGguggggag,	CUGguggggga,	CUGguggggua,
CUGgugggguc,	CUGguggggug,	CUGgugggguu,	CUGgugugaa,	CUGgugugca,	CUGgugugcu,
CUGguguggu,	CUGgugugug,	CUGguguguu,	CUGguuagcu,	CUGguuagug,	CUGguucgug,
CUGguuggcu,	CUGguuuguu,	CUGguuugua,	CUGguuuguc,	CUGguuugug,	CUUguaaaug,
CUUguagcu,	CUUguagga,	CUUguaggc,	CUUguagua,	CUUguagug,	CUUguaguu,
CUUguacguc,	CUUguacgug,	CUUguaggua,	CUUguaguc,	CUUguauagg,	CUUgucagua,
CUUgugagua,	CUUgugaguc,	CUUgugaguu,	CUUguggguu,	CUUgugugua,	CUUguuagug,
CUUguuugag,	GAAguaaaac,	GAAguaaaagc,	GAAguaaaagu,	GAAguaaaaua,	GAAguaaaauu,
GAAguagaa,	GAAguagacc,	GAAguagacgu,	GAAguagga,	GAAguagua,	GAAguagug,
GAAguaguu,	GAAguauau,	GAAguauagc,	GAAguauua,	GAAguauuuu,	GAAguaccu,
GAAguacgua,	GAAguacguc,	GAAguaggca,	GAAguagguc,	GAAguauaaa,	GAAguaugcu,
GAAguaugug,	GAAguauguu,	GAAguauuaa,	GAAgucagug,	GAAgugagag,	GAAgugagcg,
GAAgugaggu,	GAAgugaguc,	GAAgugagug,	GAAgugaguu,	GAAgugauaa,	GAAgugauuc,
GAAgugcgug,	GAAguguggg,	GAAguguguc,	GAAguuggug,	GACguaaaagu,	GACguagcu,

GACguaagua,	GACguaaugg,	GACguaugcc,	GACguauguu,	GACgugagcc,	GACgugagug,
GAGgcaaaug,	GAGgcaagag,	GAGgcaagua,	GAGgcaagug,	GAGgcaaguu,	GAGgcacgag,
GAGgcaggga,	GAGgcaugug,	GAGgcgaagg,	GAGguaaaaa,	GAGguaaaac,	GAGguaaaaag,
GAGguaaaaau,	GAGguaaaacc,	GAGguaaaaga,	GAGguaaaagc,	GAGguaaaagu,	GAGguaaaaua,
GAGguaaaauc,	GAGguaaaaug,	GAGguaaaaau,	GAGguaaaca,	GAGguaacag,	GAGguaacca,
GAGguaaccu,	GAGguaacuu,	GAGguaagaa,	GAGguaagag,	GAGguaagau,	GAGguaagca,
GAGguaagcc,	GAGguaagcg,	GAGguaagcu,	GAGguaagga,	GAGguaaggc,	GAGguaaggg,
GAGguaaggu,	GAGguaagua,	GAGguaaguc,	GAGguaauaa,	GAGguaauac,	GAGguaauau,
GAGguaauca,	GAGguaauuc,	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,
GAGguauuuu,	GAGguaucau,	GAGguaucug,	GAGguaucuu,	GAGguaugaa,	GAGguaugac,
GAGguaugag,	GAGguaugcc,	GAGguaugcg,	GAGguaugcu,	GAGguaugga,	GAGguauggg,
GAGguauggu,	GAGguaugua,	GAGguauguc,	GAGguaugug,	GAGguauguu,	GAGguauucc,
GAGguauuga,	GAGguauugu,	GAGguauuuu,	GAGguauuuc,	GAGguauuuug,	GAGguauuuu,
GAGgucaaca,	GAGgucaagg,	GAGgucaaug,	GAGgucacug,	GAGgucagaa,	GAGgucagag,
GAGgucagcu,	GAGgucaggga,	GAGgucaggc,	GAGgucaggg,	GAGgucagggu,	GAGgucagua,
GAGgucauau,	GAGgucaugu,	GAGgucuuu,	GAGguccaua,	GAGguccauc,	GAGguccggg,
GAGguccggu,	GAGguccuug,	GAGgucgggg,	GAGgucucgu,	GAGgucugag,	GAGgucuggu,
GAGgucuguc,	GAGgucuguu,	GAGgucuuuu,	GAGgugaaaa,	GAGgugaaau,	GAGgugaaca,
GAGgugaagg,	GAGgugaaua,	GAGgugaauu,	GAGgugacau,	GAGgugacca,	GAGgugaccu,
GAGgugacua,	GAGgugacuu,	GAGgugagaa,	GAGgugagac,	GAGgugagag,	GAGgugagau,
GAGgugagca,	GAGgugagcc,	GAGgugagcg,	GAGgugagcu,	GAGgugagga,	GAGgugaggc,
GAGgugaggg,	GAGgugagua,	GAGgugagug,	GAGgugaguu,	GAGgugauau,	GAGgugaucc,
GAGgugaucu,	GAGgugauga,	GAGgugaugg,	GAGgugaugu,	GAGgugaauuc,	GAGgugcaca,
GAGgugcaga,	GAGgugcagc,	GAGgugcagg,	GAGgugccag,	GAGgugccca,	GAGgugccuu,
GAGgugcggg,	GAGgugcgug,	GAGgugcucc,	GAGgugcugg,	GAGgugcuua,	GAGgugcuug,
GAGguggaaa,	GAGguggaau,	GAGguggacc,	GAGguggacg,	GAGguggagg,	GAGguggcug,
GAGguggggaa,	GAGguggggag,	GAGguggggau,	GAGguggggca,	GAGguggggcg,	GAGguggggcu,
GAGguggggga,	GAGgugggggc,	GAGgugggggg,	GAGguggggua,	GAGgugggguc,	GAGguggggug,
GAGgugggguu,	GAGguggguau,	GAGguggguuc,	GAGgugucau,	GAGgugugag,	GAGgugugau,
GAGgugugca,	GAGgugugcu,	GAGgugugga,	GAGguguggg,	GAGguguggu,	GAGgugugua,
GAGgugugug,	GAGguuuaau,	GAGguuaaga,	GAGguuaaua,	GAGguuaccg,	GAGguuagaa,
GAGguuagac,	GAGguuagag,	GAGguuaggu,	GAGguuagua,	GAGguuaguc,	GAGguuagug,

GAGguuaguu, GAGguuaugu, GAGguuauuc, GAGguucaaaa, GAGguucaua, GAGguucuga,
 GAGguugaag, GAGguugcag, GAGguugcug, GAGguuggaa, GAGguuggag, GAGguuggau,
 GAGguuggua, GAGguugguc, GAGguugguu, GAGguuguag, GAGguuucug, GAGguuugag,
 GAGguuugga, GAGguuuggg, GAGguuugua, GAGguuuguu, GAGguuuuca, GAGguuuuga,
 GAGguuuugg, GAGguuuuuu, GAGguuuuuc, GAUguaaaau, GAUguaagca, GAUguaagcc,
 GAUguaaggu, GAUguaagua, GAUguaagug, GAUguaaguu, GAUguacauc, GAUguaaggua,
 GAUguauggc, GAUguaugua, GAUguauguu, GAUgucagug, GAUgugagag, GAUgugagcc,
 GAUgugagcu, GAUgugagga, GAUgugaguc, GAUgugagug, GAUgugaguu, GAUgugggua,
 GAUgugggug, GAUguguguu, GAUguuagcu, GAUguucagu, GAUguucgug, GAUguuuguu,
 GCAGuaaagg, GCAGuaagaa, GCAGuaagga, GCAGuaagua, GCAGuaaguc, GCAGuaaguu,
 GCAGuaagug, GCAGuaaggua, GCAGuaugug, GCAGuauguu, GCAGucagua, GCAGucagug,
 GCAGuccggu, GCAGugacuu, GCAGugagcc, GCAGugagcg, GCAGugagcu, GCAGugagua,
 GCAGugagug, GCAGugaguu, GCAGugggua, GCAGuaaagu, GCAGuugagu, GCCguaaguc,
 GCCgugagua, GCCguaaagc, GCCguaaaau, GCCguaagcu, GCCguaaggg, GCCguaagug,
 GCCguaauca, GCCguacgua, GCCguacuug, GCCguagggu, GCCguagugu, GCCgugagca,
 GCCgugagcu, GCCgugaguu, GCCguggcuc, GCCgugugca, GCCguguguu, GCCguuaagu,
 GCCguuugca, GCUgcuguaa, GCUguaaaau, GCUguaagac, GCUguaagag, GCUguaagca,
 GCUguaagga, GCUguaagua, GCUguaaguc, GCUguaagug, GCUguaaguu, GCUguaaggug,
 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, GGUguaaguu, GGUguccgua, GGUgugagag,
 GGUgugagcc, GGUgugagcu, GGUgugagua, GGUgugaguc, GGUgugcuuc, GGUguggcug,
 GGUgugguga, GGUgugucug, GGUguugaaa, GGUguugcug, GUAGuaagau, GUAGuaagua,
 GUAGuaagug, GUAGuagcuu, GUAGuaggua, GUAGucagua, GUAGugagua, GUAGugggug,

GUAguaaagu,	GUAguuucug,	GUCguaagug,	GUCgugagug,	GUCgugaguu,	GUGgcaagua,
GUGgcuugua,	GUGguaaaaau,	GUGguaaaga,	GUGguaaaau,	GUGguaacau,	GUGguaacua,
GUGguaagaa,	GUGguaagac,	GUGguaagag,	GUGguaagau,	GUGguaagca,	GUGguaagcg,
GUGguaagcu,	GUGguaagga,	GUGguaaggc,	GUGguaagua,	GUGguaaguc,	GUGguaagug,
GUGguaaguu,	GUGguaauga,	GUGguaauuc,	GUGguaauuu,	GUGguacaug,	GUGguacgau,
GUGguacuau,	GUGguacuug,	GUGguagaua,	GUGguagcgc,	GUGguaggga,	GUGguagguc,
GUGguaggug,	GUGguagguu,	GUGguauaaa,	GUGguaucuc,	GUGguaugaa,	GUGguaugau,
GUGguaugca,	GUGguaugua,	GUGguauguu,	GUGguccgug,	GUGgucuggc,	GUGgugaaac,
GUGgugagaa,	GUGgugagau,	GUGgugagca,	GUGgugagcu,	GUGgugagga,	GUGgugaggc,
GUGgugagug,	GUGgugaguu,	GUGgugauua,	GUGgugauuc,	GUGgugcgau,	GUGgugcuua,
GUGgugggaa,	GUGgugggua,	GUGguggguc,	GUGguguccg,	GUGguuagca,	GUGguuaggu,
GUGguuagug,	GUGguuugca,	GUGguuugua,	GUUguaaggu,	GUUguaagua,	GUUguaaguc,
GUUguaaguu,	GUUguaccac,	GUUguagcgu,	GUUguaugug,	GUUguauguu,	GUUgucugug,
GUUgugagcu,	GUUgugagug,	GUUgugaguu,	GUUgugggua,	GUUguggguu,	UAAguaaaug,
UAAguaacua,	UAAguaagaa,	UAAguaagag,	UAAguaagau,	UAAguaagca,	UAAguaagcu,
UAAguaagga,	UAAguaaggu,	UAAguaagua,	UAAguaaguc,	UAAguaagug,	UAAguaaguu,
UAAguaauaa,	UAAguacuag,	UAAguaguuu,	UAAguauaaa,	UAAguauaca,	UAAguaugua,
UAAguauuau,	UAAguauuuu,	UAAgucuuuu,	UAAgugagac,	UAAgugagga,	UAAgugaggg,
UAAgugagua,	UAAgugaguc,	UAAgugagug,	UAAgugaguu,	UAAgugauc,	UAAgugauuc,
UAAgugcgug,	UAAguuaagu,	UAAguuccag,	UAAguucuuu,	UAAguuguaa,	UAAguuguau,
UAAguuuguu,	UACguaacug,	UACguaagaa,	UACguaagau,	UACguaagua,	UACguaagug,
UACguauccu,	UACgucuggc,	UACgugacca,	UAGgcaagac,	UAGgcaaguc,	UAGgcagguc,
UAGgcgugug,	UAGguaaaaa,	UAGguaaaac,	UAGguaaaaag,	UAGguaaaaau,	UAGguaaaca,
UAGguaaaga,	UAGguaaaau,	UAGguaaauc,	UAGguaaaug,	UAGguaaaau,	UAGguaacac,
UAGguaacag,	UAGguaacau,	UAGguaacca,	UAGguaacgg,	UAGguaacua,	UAGguaacuc,
UAGguaacug,	UAGguaacuu,	UAGguaagac,	UAGguaagag,	UAGguaagau,	UAGguaagca,
UAGguaagcc,	UAGguaagcu,	UAGguaagga,	UAGguaaggc,	UAGguaaggg,	UAGguaagua,
UAGguaaguc,	UAGguaagug,	UAGguaaguu,	UAGguaauag,	UAGguaauau,	UAGguaaucu,
UAGguaauga,	UAGguaaugg,	UAGguaaugu,	UAGguaauua,	UAGguaauuc,	UAGguaauuu,
UAGguacagc,	UAGguacagu,	UAGguacauu,	UAGguaccag,	UAGguaccua,	UAGguaccuu,
UAGguacgag,	UAGguacgua,	UAGguacguu,	UAGguacuau,	UAGguacuga,	UAGguacugg,
UAGguacuuc,	UAGguacuuu,	UAGguagcgg,	UAGguaggaa,	UAGguaggac,	UAGguaggau,
UAGguaggga,	UAGguagggg,	UAGguaggua,	UAGguagguc,	UAGguaggug,	UAGguagguu,
UAGguaguaa,	UAGguagucu,	UAGguagugg,	UAGguagugu,	UAGguaguuu,	UAGguauaaa,
UAGguauaac,	UAGguauaag,	UAGguauaau,	UAGguauaca,	UAGguauacu,	UAGguauaau,
UAGguauauc,	UAGguauauu,	UAGguaucag,	UAGguaucua,	UAGguaucuc,	UAGguaugaa,
UAGguaugag,	UAGguaugca,	UAGguaugga,	UAGguauggc,	UAGguauggu,	UAGguaugua,
UAGguauguc,	UAGguaugug,	UAGguauguu,	UAGguauuaa,	UAGguauuac,	UAGguauuuu,
UAGguauuca,	UAGguauuuc,	UAGguauucu,	UAGguauuga,	UAGguauuuu,	UAGguauuuc,
UAGguauuuu,	UAGgucacuc,	UAGgucagcu,	UAGgucaggu,	UAGgucagua,	UAGgucagug,

UAGgucaguu, UAGgucaucu, UAGgucauug, UAGguccaau, UAGguccugu, UAGgucucuaa,
 UAGgucucgc, UAGgucuggc, UAGgucuguc, UAGgucugug, UAGgugaagu, UAGgugaaua,
 UAGgugaaug, UAGgugaauu, UAGgugacau, UAGgugacca, UAGgugacua, UAGgugagaa,
 UAGgugagac, UAGgugagag, UAGgugagau, UAGgugagcc, UAGgugagcu, UAGgugagga,
 UAGgugaggc, UAGgugaggu, UAGgugagua, UAGgugaguc, UAGgugagug, UAGgugauca,
 UAGgugauuc, UAGgugauuu, UAGgugcaua, UAGgugcauc, UAGgugccgu, UAGgugccug,
 UAGgugcgca, UAGgugcgua, UAGgugcgug, UAGgugcuga, UAGguggaua, UAGgugggaa,
 UAGgugggac, UAGgugggag, UAGgugggau, UAGgugggcc, UAGgugggcu, UAGguggguu,
 UAGguggugu, UAGguguaaa, UAGgugugaa, UAGgugugag, UAGgugugca, UAGgugugcc,
 UAGgugugcg, UAGguguggu, UAGgugugua, UAGgugugug, UAGguguugg, UAGguuaagc,
 UAGguuagac, UAGguuagcc, UAGguuaggc, UAGguuagua, UAGguuaguc, UAGguuagug,
 UAGguucccc, UAGguucuc, 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,
 UAUguauuu, UAUgucagaa, UAUgucugua, UAUgugaaua, UAUgugacag, UAUgugagua,
 UAUgugagug, UAUgugaguu, UAUgugggca, UAUgugugua, UAUguguuuu, UAUguuuugu,
 UCAGcgacau, UCAGuaaaaau, UCAGuaaaaua, UCAGuaacug, UCAGuaagaa, UCAGuaagag,
 UCAGuaagau, UCAGuaagca, UCAGuaagcc, UCAGuaagcu, UCAGuaaggg, UCAGuaagua,
 UCAGuaaguc, UCAGuaagug, UCAGuaaguu, UCAGuaucuu, UCAGuaugga, UCAGuauggu,
 UCAGucccca, UCAGugagca, UCAGugagcu, UCAGugagua, UCAGugagug, UCAGugaguu,
 UCAGugauug, UCAGugggug, UCAGuugagc, UCAGuugauu, UCAGuuuagu, UCCguaagca,
 UCCguaagcu, UCCguaaguc, UCCguaagug, UCCguaauag, UCCguacuua, UCCguaugua,
 UCCguauguu, UCCgugagau, UCCgugaguc, UCGuaaaaau, UCGuaagag, UCGuaagcu,
 UCGguacauc, UCGguacucc, UCGguagacc, UCGguagguu, UCGguaguaa, UCGguaugug,
 UCGguauguu, UCGguauuga, UCGgucagua, UCGgucuuag, UCGgugaagu, UCGgugagaa,
 UCGgugagca, UCGgugaggc, UCGgugagua, UCGgugcgcu, UCGgugcuuu, UCGgugguuu,
 UCGguuagcu, UCUguaaaaag, UCUguaagaa, UCUguaagau, UCUguaagca, UCUguaagcu,
 UCUguaagua, UCUguaaguc, UCUguaagug, UCUguaaguu, UCUguaauaa, UCUguaauga,
 UCUguaaugu, UCUguaaggua, UCUguaaguu, UCUguaauua, UCUguaugac, UCUguaugua,
 UCUguccucg, UCUgugagag, UCUgugagcu, UCUgugagga, UCUgugagua, UCUgugaguc,
 UCUgugagug, UCUgugaguu, UCUgugcgua, UCUgugugag, UGAguaacuu, UGAguaagau,
 UGAguaagca, UGAguaagcu, UGAguaaggc, UGAguaaggu, UGAguaagua, UGAguaaguc,
 UGAguaagug, UGAguaaguu, UGAguaaucc, UGAguaauua, UGAguaacagu, UGAguaacgua,
 UGAguaacguu, UGAguaacgu, UGAguaagcug, UGAguaaggua, UGAguaauaaa, UGAguaugcu,
 UGAguaugga, UGAguaugua, UGAguauguc, UGAguauguu, UGAgucagag, UGAgucucg,
 UGAgugaaua, UGAgugaauu, UGAgugagaa, UGAgugagau, UGAgugagca, UGAgugagcc,
 UGAgugagga, UGAgugagua, UGAgugagug, UGAgugaguu, UGAgugggaa, UGAguaaaga,
 UGAguaaang, UGAguaacgg, UGAguaaggu, UGAguuucuu, UGAguuugguu, UGAguuuguag,

UGAguuuauC,	UGCguaaguc,	UGCguaagug,	UGCguacggc,	UGCguacggg,	UGCguaugua,
UGGgcaaguc,	UGGgcaagug,	UGGgcacauc,	UGGgccacgu,	UGGgccccgg,	UGGguaaaaau,
UGGguaaagc,	UGGguaaagg,	UGGguaaagu,	UGGguaaaaua,	UGGguaaaug,	UGGguaaaauu,
UGGguaacag,	UGGguaacau,	UGGguaacua,	UGGguaacuu,	UGGguaagaa,	UGGguaagac,
UGGguaagag,	UGGguaagau,	UGGguaagca,	UGGguaagcc,	UGGguaagcu,	UGGguaaggg,
UGGguaaggu,	UGGguaagua,	UGGguaaguc,	UGGguaagug,	UGGguaaguu,	UGGguaaugu,
UGGguaauua,	UGGguaauuu,	UGGguacaaa,	UGGguacagu,	UGGguacuac,	UGGguaggga,
UGGguagguc,	UGGguaggug,	UGGguagguu,	UGGguaguua,	UGGguauagu,	UGGguaugaa,
UGGguaugac,	UGGguaugag,	UGGguaugua,	UGGguauguc,	UGGguaugug,	UGGguauguu,
UGGguauuug,	UGGgucuuug,	UGGgugaccu,	UGGgugacua,	UGGgugagac,	UGGgugagag,
UGGgugagca,	UGGgugagcc,	UGGgugagga,	UGGgugaggc,	UGGgugaggg,	UGGgugagua,
UGGgugaguc,	UGGgugagug,	UGGgugaguu,	UGGgugcgug,	UGGguggagg,	UGGguggcuu,
UGGguggggg,	UGGgugggua,	UGGguggguc,	UGGguggggug,	UGGgugggguu,	UGGgugugga,
UGGguguguc,	UGGgugugug,	UGGguguguu,	UGGguguuuu,	UGGguuaaug,	UGGguuaguc,
UGGguuagug,	UGGguuaguu,	UGGguucaag,	UGGguucgua,	UGGguuggug,	UGGguuuuag,
UGGguuuugua,	UGUgcaagua,	UGUguaaaaua,	UGUguaagaa,	UGUguaagac,	UGUguaagag,
UGUguaaggu,	UGUguaagua,	UGUguaaguc,	UGUguaaguu,	UGUguacuuc,	UGUguaggcg,
UGUguaggua,	UGUguaguua,	UGUguaugug,	UGUgucagua,	UGUgucugua,	UGUgucuguc,
UGUgugaccc,	UGUgugagau,	UGUgugagca,	UGUgugagcc,	UGUgugagua,	UGUgugaguc,
UGUgugagug,	UGUgugcgug,	UGUgugggug,	UGUguggguu,	UGUgugugag,	UGUguguucu,
UGUguuuaga,	UUAguaaaaua,	UUAguaaaga,	UUAguaauga,	UUAguaaug,	UUAguaaugu,
UUAguaggug,	UUAguagagca,	UUAguagaguu,	UUAguuaagu,	UUCguaaguc,	UUCguaaguu,
UUCguaauua,	UUCgugagua,	UUCgugaguu,	UUGgcaagug,	UUGgccgagu,	UUGguaaaaa,
UUGguaaaaau,	UUGguaaaga,	UUGguaaagg,	UUGguaaagu,	UUGguaaauc,	UUGguaaaug,
UUGguaaaauu,	UUGguaacug,	UUGguaacuu,	UUGguaagaa,	UUGguaagag,	UUGguaagcu,
UUGguaagga,	UUGguaaggg,	UUGguaagua,	UUGguaagug,	UUGguaaguu,	UUGguaauac,
UUGguaauca,	UUGguaaunc,	UUGguaaugu,	UUGguaauug,	UUGguaauuu,	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,	UUGguggggc,
UUGgugggua,	UUGguggguc,	UUGguggggug,	UUGgugggguu,	UUGguguggu,	UUGguguguc,
UUGgugugug,	UUGguguguu,	UUGguuaagu,	UUGguuagca,	UUGguuagug,	UUGguuaguu,
UUGguuggga,	UUGguugguu,	UUGguuugua,	UUGguuuguc,	UUUgcaagug,	UUUguaaaaua,
UUUguaaaug,	UUUguaagaa,	UUUguaagac,	UUUguaagag,	UUUguaagca,	UUUguaaggu,
UUUguaagua,	UUUguaaguc,	UUUguaagug,	UUUguaaguu,	UUUguaauuu,	UUUguacagg,
UUUguacgug,	UUUguacuag,	UUUguacugu,	UUUguagguu,	UUUguauccu,	UUUguauguu,

UUUgugagca, UUUgugagug, UUUgugcguc, UUUguguguc, и uGGguaccug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAGgcaagau, AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag, AUGgcacuuu, UAGguaaguc, UGGgugagcu, CGAgcugggc, AAAGcacccc, UAGguggggg, AGAguaacgu, UCGgugaugu, AAUgucaguu, AGGgucugag, GAGgugacug, AUGguagguu, GAGgucuguc, CAGguaugug, CAAGuacugc, CACgugcgua, CCGgugagcu, CAGguacuuc, CAGgcgagag, GAAGcaagua, AGGgugagca, CAGgcaaguc, AAGgugaggc, CAGguaagua, CCAguugggu, AAGguguggg, CAGguuggag, CCGguaugaa, UGGguaaugu, CAGgugaggu, AGAguaauag, CAGguaugag, AUGguaaguu, UUGguggguc, UUUguaagca, CUCguaugcc, UAGguaagag, UAGgcaaguu, GGAguaaagu, GAGguaugcc, AAGguguggu, CAGgugggug, UUAguagua, AAGguuggcu, UAGuaugug, CCAgccuucc, CCUguacug, CCUguaggua, CAGguacgcu, GAGguucuuc, AAGguugccu, CGUguucacu, CGGguggggg, 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, ACAgcccag, GCGgugagcc, CAGguaugca, AUGguaccua, CAAGuaugua, AUGguggugc, UAAguggcag, UAGguauagu, CUGguaauuu, AGGguaaacg, AUAguaagug, UUGguacuga, GGUguaagcc, GAGguggaua, GAUguaagaa, ACGgucaguu, UAAguaaaca, AAGguaucug, AGGguaauug, AAGgugaaug, CUGgugaauu, CAGguuuuuu, CAUguaugug, UUGguagagg, AAGguaugcc, CAGgugccac, UCGguauuga, AAGguuuugug, AAUguacagg, CAUguggguu, CAUgugaguu, UUGguaaugu, AGUguaggug, GAGguaacuc, GAGgugggcg, CUGguaauug, GAGguuugcu, UGUguacgug, UAGguaaaga, CUAGuaggca, UCUgugaguc, UCUguaaggc, CAGguuugug, GAGguagggc, AAGguaacca, ACUgugaguu, UAGguaauag, AAAGuaagcu, AUGgugagug, UAGguuugug, AACguaggac, GUAgcaggua, GAGgucagac, AGGguaugaa, GAGguuagug, CAGgcacgug, GGGgcaagac, CAGguguguc, CAGguaauga, CAGguauguc, AAGgcaaggu, UUGgugagaa, AAGguaaaau, GGGguaagua, AAGguaucuu, GACgugaguc, UAUguaugcu, AAGguacugu, CAGgugaacu, CACguaaaug, AAGgugugau, GAAGuaauug, AAGgucugug, AAGguggagg, AAGguauaug, CAGguucuua, AGGguaacca, CAGgugucac, AAAGuucugu, UUGgugaguu, CAAGugaguc, UAGguagguc, GCGgugagcu, AUUgugagga, CAGgugcaca, CAGguuggaa, CUGgucacuu, GGAguaagug, GAGgugggcu, AAGguacuug, AGGguaggau, AAUguguguu, ACAguuaagu, GAGgugugug, AAGgcccggcu, AUAgcaagua, AAGguuguua, CAAGcaaggc, GUGguaauua, UCUguucagu, AGGguaggcc, AAGguaucuu, UAGguaccuu, AAGguaugac, GGAguaggua, UAAguuggca, AGUgugaggc, GAGguuuugug, UGGgucugcu, CAGgugaucc, CAGgucagug, AAGguaaggg, CAGgugcagu, GAGguggguc, GCUgugagug, AAGguggagu, GGGgucaguu, AGCguaagug, AGAguaugaa, GGGguagggu, AAGgccagca, CGAguaugcc, GUGgugagcg, AAUguaauuu, CAGgugcgca, GGUguaugaa, CUUgugaguu, AAGguaucuc, AGAguaagga, UAGguaagac, GAGgugagug,

CAGguguguu,	UUGgugagua,	AGGgcgaguu,	CAGguuuugc,	UUUgugaguu,	AGGguaagca,
GAGguccucu,	CCAgcaggua,	GAGguucgcg,	CAGgugaucu,	ACUguaagua,	AAGguaaauc,
CAGgcaaaua,	GUGguaagca,	CAGguuaaaau,	UUGguaauaa,	UAUguaggua,	CAGguaguau,
AAGgugugcc,	UGGguaagag,	CAGgcaagca,	UUGguaaggg,	AAGgcaggug,	ACGguaaaug,
GCUgugagca,	AUGguacaca,	GUAguguguu,	ACUguaagag,	CCCgcagguc,	GAGgugagcc,
GAGgugcugu,	UAGuaugcu,	GAGgccaucu,	UCAgugagug,	CAGgugcuac,	AAUgugggug,
GAGgugugaa,	CUGguagguc,	GUGgcgcgcg,	CAGgugcaaa,	UAGuggagg,	CAUgugggua,
GAGguagggg,	AAAgugaguu,	AGGguucucg,	UGUgugagcu,	AGGgugaau,	CAGgucaggg,
AAGguccug,	CUGguagagu,	UAGgucaguu,	AAAguaaggg,	CAAguaugug,	CAGgugcuuu,
AAGguaauuc,	GGGgugcacg,	ACUgugcuac,	CAGguaccua,	CAGguagcuu,	UGGgugaggc,
CUGguacauu,	AGGguaauuc,	CAGguacaag,	CAGguaauuc,	AGGgcacuug,	UAGgugagaa,
GAGguaaugc,	CCAgugaguu,	AAAguaugug,	CUGgugaau,	UAUguaugua,	CCUgcaggug,
CAGguaucug,	GAGgugaggu,	CUGguaaaac,	UGUgugugcu,	CAGguuaagu,	CAGguaaucc,
UAGguauuug,	UGGguagguc,	CAGguaacag,	AGCgugcgug,	AAGgucagga,	GGUgugagcc,
CUGguaagua,	GGGgugggca,	AAGgugggaa,	CAGgugagug,	CUGguuguua,	CAGguaauag,
UAGgugaguu,	AGAguaaguu,	UAGguaaucc,	CCGgugacug,	GUCgugauua,	CUUguaagug,
UAGguaguca,	CUGguaaguc,	AGGgugagcg,	CAGguaugga,	AUUgugacca,	GUUgugggua,
AAGguacaag,	CUAgcaagug,	CUGgugagau,	CAGgugggca,	AUGgcucgag,	CUGguacguu,
UUGgugugua,	GAGgugucug,	GAGguggggac,	GGGguggggag,	GCAgcgugag,	GAGguaaaga,
GAGguaugua,	AAGgugagac,	AAGguacaau,	CUGguaugag,	AACguaaaau,	GUGguaggga,
CUGguaugug,	CUUguaagca,	AAGguaggga,	AUUguaagcc,	AUGguaagcu,	CAGgugaauu,
UAGgugaaua,	CAAguaugga,	AUGguauggc,	GAGgucaugc,	CAGguacccu,	ACAgugagac,
CAGgucugau,	GAAGuugggu,	CUGgugcgug,	CAGguacgag,	ACAgugagcc,	AAGguaagua,
GGAguaaggc,	GAGgugugua,	AAGgucauuu,	CAGguagucu,	AUGguaucug,	AAGguaaacu,
GAGguaggug,	CUGguaagca,	AGGguaagag,	AAAguaaagc,	CAGguuugag,	GAGgcgggua,
CGAguacgau,	CAGguuguug,	AAAguauggg,	UAGgcugguc,	AAGguaagga,	AAGguuuccu,
UUGguaaaac,	GAGguaagua,	CAGguucaag,	UGGguuangu,	GAGgugaguu,	ACGgugaaac,
GAUguaacca,	AAGgugcggg,	CCGguacgug,	GAUgugagaa,	GUGgcgggua,	CAGguauuag,
GAGguuggga,	AAGgcuagua,	AAGguggggcg,	CAGgcaggga,	AAUguuaguu,	GAGguaaagg,
CAGgugugcu,	CUGguaugau,	AUGguuaguc,	CUGgugagaa,	CAGgccggcg,	CAGgugacug,
AAAguaaggu,	UAGuacuug,	AAGguaaagc,	UCGguagggg,	CAGguaggaa,	AGUguaagca,
CCCgugagau,	GUGguuguuu,	CAGguuugcc,	AGGguauggg,	UAGuaagug,	GAGguaagac,
GAUguagguc,	CAAguaggug,	AUAguaaaua,	GAGguugggg,	GAGgagagua,	CAGguagugu,
GUGguaggug,	CAAgugagug,	AAGgugacaa,	CCAgcguaau,	ACGgugaggu,	GGGguauuuu,
CAGgugagua,	AAGgugcgug,	UAUguaaaau,	CAGgucagua,	ACGguacuua,	GAGgucagca,
UAGuaugua,	GGGgucagac,	AAUgugugag,	UCCgucagua,	CAGgugcuuc,	CCAguuagug,
CCGguggggcg,	AGGgugcaug,	GGGguaggau,	UAGgugggcc,	GAGguguucg,	UUGgcaagaa,
UCCguaagua,	CAGguguaag,	CUCgugagua,	GAGguguuuu,	GAGgugagca,	GAGguaaagu,
AAGguacguu,	CAGguccagu,	AUGgugaaac,	GUAgugagcu,	CAGgugaaaa,	AGGguacagg,
AAGguaacgc,	AAGguauacc,	CCUgugagau,	GGGguacgug,	GAGguauggu,	UAGguauuuu,

GAAguaggag,	UCGguaaggg,	CCGguaagcg,	GAAguaauua,	CAGgugaguc,	AAGgucaaga,
AUGguaaguc,	CAGgugagcu,	CCAguuuuug,	CAGguggggag,	AAGguaauuau,	AAGguaaaaua,
AAGgugcugu,	AAAguacacc,	CUGguucgug,	UCAguaaguc,	GAAGuacgug,	CAGgugacaa,
UGGguaagaa,	UGUguagggg,	GAGguaggca,	UUGgugaggc,	AUGgugugua,	CAGguccucc,
UUGguaaaug,	GCUgugaguu,	AUGgucugua,	CAUgcaggug,	CUGguacacc,	CAGguccuua,
CAAguaaucu,	AUGgcagccu,	AAGgucagaa,	AACgugaggc,	CAGgcacgca,	ACGguccagg,
UCUguacaua,	GAGgugauua,	ACGguaaaaua,	AUGguaacug,	CAGgcgcguu,	CAGguauaga,
AAGguuuguu,	CAGguaugaa,	UAGguuggua,	CUGgugagac,	CAGguuagga,	AUGgugacug,
UUGguaucucc,	CUUguaggac,	AAAguguguu,	CAGguuucuu,	GGGguauggc,	GGGguaggac,
ACUguaaguc,	AUCguaagcu,	UAGguucucc,	GGUgugagca,	CUGguuggua,	GGGguuaggg,
UGAguaagaa,	GAGguaauucc,	UGGguuaguc,	CAGgcucgug,	UAGguagagu,	UAGgugcccu,
AAAgugagua,	GAGguucaua,	UUGguaagag,	ACCgugugua,	UAUguaguau,	UGGguaauag,
CAGgucugaa,	AAAguaaaaa,	GUGgugaguc,	AGUgugauua,	UUGgugugug,	CAGgugaugg,
GCUgugagua,	CAGguacaug,	AAGguacagu,	GAAGuuguag,	CAGgugauua,	UAGgugaauu,
GGUguuaaua,	CAGguauuuu,	CAAguacucg,	CAAguaagaa,	AAGguaccuu,	ACGgugaggg,
UGAgcaggca,	GGGgugaccg,	GAGguaaaug,	CGGguuugug,	AAGgugagcg,	GUGguaugga,
CUGguaagga,	GAGguaccag,	CCGgugagug,	AAGguuagaa,	GAGguacuug,	AGAguaaaac,
UCUgugagua,	AAGgcgggaa,	CAGguaugcg,	AGGguaaaac,	AAGgugacug,	AGGguauguu,
AAGguaugua,	CAGgucucuc,	CAGgcaugua,	CUGguaggua,	AAGgucaugc,	CAGguacaca,
GAUguacguu,	ACAguacgug,	ACGguaccca,	CAGguagugc,	ACAguaagag,	GGUgcacacc,
GAGguguaac,	AAGgugugua,	UAGguacuua,	GCGguacugc,	UGGguaaguc,	CAUguaggua,
CAGguaggau,	CAGgucuggc,	GUGguuuuua,	CAGgugggaa,	UGGgugagua,	CGAgugagcc,
AAGguauggc,	AGUguuguca,	CAGgugauuu,	UAGguaucuc,	UAGguauguu,	AAGguugagc,
AGAguaaaga,	GGUguaagua,	GGGgugagcu,	CAGguauaa,	GAGguacaaa,	AUGguaccaa,
UAGguagggg,	UGAgucagaa,	AAGgcauuu,	UUGguaagau,	CAGguacaga,	AGAguuagag,
CAGgugcguc,	GAGguauuac,	ACGguacaga,	CAGgucuucc,	AAGguaaggu,	GAGguaauuu,
AGUguaggcu,	AAAguaagcg,	CCUguaagcc,	AGGgugauuu,	UGUguaugaa,	CUGguacaca,
AGGguagaga,	AUAguaagca,	AGAguaugua,	UUGgucagca,	CAGgcaaguu,	AAGguauaua,
AAGgucugga,	CAGguacgca,	AGGgugcggg,	AUGguaagug,	AAAgugauga,	UGCgugagua,
AGAguagggg,	UGUguaggua,	UAGguaggau,	UAGgugagug,	GCUguaagua,	GAAGuaagaa,
UCGgugaggc,	UAGguauuuu,	AAGguacaca,	AAGguaggua,	UGGguagguu,	ACAgcaagua,
GAGguaggag,	UGGgugaguu,	GCGgugagau,	CCUguagguu,	CAGgugugua,	CUGguaagcc,
AAGgugauuc,	CAGguagcua,	GUUguaagug,	AUGguaagca,	AUAguagggg,	GGGguucgcu,
CCGgucagag,	GUAguaugag,	CGUguaagau,	UGAguaggca,	UCAguaugua,	GAGguaucug,
AGAguaauuu,	AAGguuguag,	AGUguaaguu,	CGGguaaguu,	UCGgugcgga,	UAGguaagua,
GAAGuuagau,	GCUgugagac,	CAGgcaggua,	CAGguagggg,	UAGguuaaga,	AUGguggguu,
UAGguaaguu,	CUGguaaaau,	CCGguaagga,	GAGgcaggca,	CAUguaagug,	AAGgugccua,
UUGguagggg,	AAGguaaaca,	CGGgugugag,	GGGgugugag,	UCCgugggguc,	ACGguaaauc,
UCAguaggua,	CAGgucagcc,	CAGgcggugg,	CGAguaagcu,	CCCgugagca,	AAAguaauga,
CUGguaagcu,	CGGguaacca,	CAGgucgcac,	GAGguaggcc,	UAGgugagcc,	UAGguaggca,

GCGgugcgug,	AUGgugagua,	GGGgugaggg,	GAGgucacac,	CAGguaggcc,	CAAgugcuga,
GUCgucuuca,	CAUguaagaa,	GUAguaagga,	UAGguuugua,	CAAguuagag,	AAGguagagu,
AAGgugagau,	AAAguaaggua,	ACAgugaauc,	CAGgugugcg,	CAGgucggcc,	AAGguaguau,
ACUgucaguc,	UCUgcagccu,	CGAguaagug,	AGAguaauua,	AGUgugagug,	CCGgugagcg,
AAGguaaccu,	AAGguugugg,	AAGgcauggg,	AAGgucagag,	ACGguaaggu,	GGGgugagca,
GAGguugcuu,	AAGguaucgc,	CCGguaaagg,	AAAguaaauug,	UAGguacgag,	ACCguaauua,
GGGguaagga,	CCGguaacgc,	CAGgucagaa,	AAGguacuga,	GAGgugacca,	GGGgugagcc,
AAGguacagg,	AUGguaauua,	CAGgugagag,	AAGgugacuc,	AUAguaagua,	GAGguaaacc,
CAGgugggga,	CAGgugagaa,	AGGguaaaaa,	GAGgugugac,	CACguaagcu,	CAGguccccc,
CAGgucaggu,	CGGguaaguc,	ACGguauggg,	GAUguaaguu,	CAAguaauau,	CAGguugggg,
CCUgugcugg,	AAGguaugau,	AGGguagagg,	AAGguggguu,	CAGgugugaa,	UUGguaugug,
UUGguaucuc,	GGGgugagug,	CUGgugugug,	AGGguagggc,	GUGgugagua,	CAGguaugua,
AAGguacauu,	UUAguaagug,	AAUguauauc,	CUUguaagua,	GAGguuagua,	CAGguaaggu,
CAGguaaugu,	AGGgugaggc,	CAGguaauuc,	CAGgucugga,	GGGgugugcu,	UAGgugagug,
AAUguaaccu,	UAAgugaguc,	CAGgugcacu,	ACGguaagua,	GAGguauccu,	UCUguaaguc,
CAGguaauca,	UGUguaagug,	CCAgcaaggc,	GAGgugaagg,	AAUguggggu,	UCGgugcgug,
UUGguaaggc,	GAGguaagug,	AAAguaagau,	UAGgucuuuu,	GAGgucugau,	CCAguuagag,
UGGgugaaaa,	AGAguaagau,	CAGguaauug,	CAGgccgguc,	CCGguaagag,	GAGgugagcu,
CUGguaagac,	CAGgugagau,	CUGguuuguu,	UGGguaggua,	CAGguuagug,	CAGguguucg,
CGGguagguc,	GUGguacaua,	AAGguacuaa,	GAUgugagua,	UGUguaagac,	GAGguagccg,
UAGgugaucu,	CAGguacgug,	CUUgucaguc,	GAGguaucac,	GAGguaauga,	AAGguaacac,
CAGguaaagc,	AAGgcaagua,	CGCgugagcc,	AGUgugcguu,	GAUguaagca,	AAGguaauag,
GGAgcaguug,	AGCguaagau,	AAGgucaggc,	GAGguauuca,	AAUguaaagu,	CAGguaacaa,
UCGguaggug,	AAAguaaguc,	CGGgugcagu,	GGUgugugca,	UGAgugagaa,	CACguguaag,
GUGguuggua,	GCAgccuuga,	CGAgugugau,	CAGguauaua,	UAUguaugug,	CCCgugguca,
AUGguaagac,	GAGgugugga,	AGUguauccu,	UGAguguguc,	UGGguaaucu,	AUGgcagguu,
GAGguaagau,	UCAgcagcgu,	AAGgugggga,	CGGgugcgcu,	CAGgugucug,	AGCguggguaa,
AAUgugaaug,	UCGgugagac,	UAGguaaagc,	CUGguaaaag,	CCGgugcgga,	CAGguacuca,
CAGguagcaa,	GAAguuagau,	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,
CAGguagggga,	AGGguaauac,	UGCgugugua,	CCAguaacca,	AGGgucuguc,	UGGguaugua,
GUGguaagcu,	CAGguaaccu,	AAGgugaguu,	UAGguucgug,	AAAguuagua,	UGGgcaaguc,
AAGgcacagu,	GUUguaaguc,	AAGguuugcc,	CUUgcauggg,	GCGgugagua,	GGGguaagcg,
GCCguaagaa,	GAGgucggga,	UUGguaauugu,	AGUgugagac,	CUGguggggga,	AGAguaaggu,
CCGgugggguc,	CAGguaauucu,	UGGguaacgu,	UUGgugagag,	UAGguaccuu,	GGGgugcguc,
AAGgcaggag,	ACGguacauu,	GAGguaguua,	CAGguauggg,	UUUguguguc,	CAGguacuua,

AUGguauacu,	AGUgugagcc,	ACAguaacga,	CUGguaccca,	CAGguaaccc,	GGAguaagua,
GAGgugggug,	ACUguauguc,	ACGgugagua,	CUGguaaugu,	AAGguaucag,	CAGgugcccc,
AGUgucagug,	AAGguaggag,	GGAguaugug,	UUGguauuuu,	CCUguuguga,	UUUguaagaa,
UAGguaacau,	CAGguaagca,	CAGgucacag,	CAGgugugag,	UAGguuugcg,	CUGguaagaa,
ACGguuguau,	AAGguugggg,	AAGgugaauu,	GGGguuaguu,	ACGguaaggc,	CAGguuuuag,
CUGguaaguu,	GGGgugagag,	UGGguggguu,	GAGguuuguu,	UGGguaaaug,	CAGgcaggcc,
CACgugcagg,	AAGgugagcc,	CAAguaagug,	CAGgucaguc,	GCGguauauu,	UAGguaaagu,
UAGguggauu,	GAGgucugga,	UCGgucaguu,	UGGguaacug,	AAGguuugau,	UGUgcuggug,
UGUguaccuc,	UGGguacagu,	AUCgucagcg,	CAGgucuugg,	GAAGuuggua,	GAAGuaaaga,
UUGguaagcu,	UAGguaccag,	AGGguaucau,	CAGguaaaaa,	ACGguauuuu,	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,	UGGguaaaau,	AGAgugagua,	AAGguagggu,	AAGguaugcg,
CCUguaggcu,	ACAguaagaa,	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,
UAGguauuu,	AAAguaagcag,	GAGguaaccu,	AAGgugggca,	AGGgugagua,	UGGguaaggu,
CUUgucagug,	UAGgugcgcu,	GAGgcaaaau,	AGGguaccuc,	CAAgugcgua,	AGAguaagac,
GUGguaaaau,	GAUguaagcg,	GAGguaaagc,	UAGgugagua,	CAGguaacau,	CCUguacggc,
UAGguauguc,	UAGguccaua,	GAGgugaaaa,	AAAguacuga,	UUGguaagcg,	CAGgcaagcg,
UUUgcagggu,	CAGguuuuau,	CUGguaaagc,	AUGgugagcu,	CAGguggguug,	GUAguaaguu,
CAGguaauac,	CAGgcaaggc,	AAGguaauuu,	UUUguccgug,	GAGguaggguu,	ACCgugagug,
CAAguaagcu,	ACAgugagua,	UUGgugagau,	AAGguagucu,	CAGguaaaag,	GGGguaugga,
UUUguaagug,	GUGguaagag,	AGUgugaguu,	AAGgcaagcg,	UAGgugagua,	AGGgugagug,
AGUguacgug,	AGGgugcgua,	GGCgugagcc,	CGAGuuauga,	CAGguaaaaga,	UUGgugaaga,
AGGguaaugg,	AAGguccaga,	AGUgugaguc,	CAGguauuuu,	CAGguaacgc,	CUGguacacu,
CUGguuagug,	CAGguacuug,	CACguaagua,	GUGgugcggc,	GAGgucaguu,	AUGguaugcc,
AAGgugugug,	CUGguggguc,	CAGgugaggc,	AAGguuaguc,	AAGguagcug,	GAGgucagga,
GUUguaggua,	UGGguacaag,	AUGguaggug,	GAGguaaagc,	AUGgcaagua,	AAGguauuuu,
GCGgugagag,	AAGgugcuuc,	UAGguacauc,	ACUgugguaa,	GAGguaggcu,	GAGguaugca,
AGGguaguuc,	CAGguauccu,	AGGguaaguc,	AGGgucaguu,	CAGguuggga,	CAGguggaua,
GGAguagggu,	GAGguaggau,	GGGguuugug,	UAGguauuug,	AAGguaaccc,	ACGguaagaa,
GAGguagggg,	CGAguaggug,	UCCguaagug,	UCGguacagg,	CAAguaagcg,	AAGguccgcg,
AAUgugagua,	CAGgugaag,	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,	CAGguggggc,
CACgugagga,	AAGguggguuc,	UGGgcuuuc,	AUGguaagcc,	AGGgucagug,	AGAguacgua,
AAGguaggca,	AAGguaauca,	CAGguagauu,	GAGguaauua,	GAGgucuaca,	GUUguagguc,
CAGguacucg,	GUCguauguu,	AAGguacuuu,	AGAgugagau,	AGUguuggua,	AAUgugagug,
AAGguagauu,	AUGguuugua,	GAGgccccag,	AUGgucaguu,	UCUguaagga,	CAGgucgggc,
CAGguaagcc,	UAGgucagug,	AGAguaggaa,	CUGguacuuc,	CUCguaagca,	CAGguaacua,
CAGguggcug,	UGGguccgua,	GAGguugugc,	CAGgugcgcg,	AAAguauggc,	UGAguacgua,
CUGguacgga,	CAAgugaccu,	AAGgugaugu,	AAGgucugca,	AAAguuugua,	AAGgugagca,
GAUguaagcc,	CAAguaauuu,	CAGgugugug,	UGGgugaggg,	AAGgugaccu,	UAGgugugag,
CAGgcagguc,	UCAguaaguu,	UCAgcaguga,	AAGguaccac,	UAGguaggug,	AAGgucagcc,
CAGguaacuc,	AAAguaagag,	AAGguagaua,	AAGgcaaggg,	CAGgugucgg,	CAGguggcua,
GAGguugcca,	CAGgccggug,	UUGguauaug,	GAGguugagu,	GAGguagguc,	GUGguaagac,
UAGguccuuc,	GAGgcaaguc,	GAGguaacau,	CAGguauauc,	UCGguugguu,	CAGgugaacc,
CAGgucuuuu,	CAGgcauggc,	AAAguacuug,	CAGgugauuc,	UUGguagguu,	UAUgugagca,
CAGgugagcg,	AAUguaauaa,	AAAguaaggc,	UAGguuuguc,	UAGguggggag,	GAGguaaguu,
AAGguagccg,	CAGguggugc,	UGAgucaguu,	CUGguaggcc,	CAAguaagga,	CGGguaaggc,
AAGgcgagga,	CAGguaguuc,	CAGguaagga,	CCUgugagug,	AAGguaaaug,	CCGguaauua,
CAGguaaguu,	AAGgugguca,	CAGguaccuc,	AUCguaagua,	CCGguacaua,	GCGgugagug,
GAGgugguau,	CUGgugugga,	GAGguaauuc,	CAAguacgua,	UCUguaagug,	AAUguaagug,
AGGgucuguu,	GAGguacugc,	AGGguaaggc,	AAGgcaagag,	CAGguggguu,	UAGguuagga,
UGAguaagcu,	AGAguaagag,	AUGgcaggug,	UAGgcaagua,	AUGguaggua,	GCAgcccgca,
ACGguaaacu,	AGGgugaguu,	GUAguagucu,	GUGgcugaaa,	CAGguuaguc,	CUGgugagca,
UCAguaagug,	AAAgugauug,	UAGgucugga,	GAGguguuuc,	AAGguaaaau,	CAUguacauc,
AAGguuugaa,	CCAgcaagug,	UAGguaauaa,	GAGgcaagug,	CAAgugauuc,	CAGgucggug,
GAAguaugcc,	UCGgugcccu,	GAGgucaguc,	CAGgugagac,	UUUgucugua,	CAGguagaua,
UGGguaucag,	UAGgugggcu,	AUGgugagau,	CAGguaacac,	CCGguauccu,	UAGguaagcu,
UCAguacauc,	UAGguuugcc,	AUGguaagaa,	UUGguaagac,	CCGguuaguc,	GAGguaagaa,
UGGguaaguu,	CCGgugagaa,	CCUgugaggg,	ACGguaggag,	ACAguauguc,	CAGguaauua,
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,	CUAguaagua,
UCGguaaaua,	CAGguaacuu,	CCUgugagua,	CAGguuauau,	CUGgugaaca,	AAGguauaaa,
GAGguaagca,	AAGgugaagc,	CAGgugaguu,	UUUgugagua,	CUUguacgcc,	AGAguaagug,

UGGguaggug, UGAgcccugc, UGUguaugua, AAGguagagg, GAGguggggg, UAGguaauuc,
 AAGgcauggu, AGAguaagca, AAGguaggaa, CAAGuaagua, ACUguaauug, CAGgucugug,
 UCGguaccga, CUGgugagag, AAGguuugcu, AUGguaccac, UAGguuaguu, CAGguaggac,
 AGAgugaggc, CGAgucagua, CAGgucugag, GAGguggugg, ACGguaauugg, GCUgcgagua,
 CUGguaagug, GUGgugagau, GGGguuugau, UCUgugagug, CUUgucagua, GAGguaaaac,
 UCUguaagau, CCAguaaguu, CAGguaaagu, GCGgugagca, UAGuaagag, CUGgcaggug,
 GAGguaaggg, UGAguaaguu, GAGgugagac, GCUgucuguu, AAGguaacaa, GAGguaacgg,
 CUGguaauuc, CAAGuaacug, AAGguggggg, UAGguauggc, CAGguaauuu, GUGguaaacu,
 GAGgucugag, CUGguaaggu, CAAGuaaguu, AAGguagacc, GAGgagcagcg, CUGguaaaua,
 UGUguaagcg, CAGguuaggg, GGGgugagga, ACAGuaugug, CCGguggggg, GAGgucagug,
 AGGguaaggu, ACAGuaagua, GGUguaaggu, GAGguaauaa, CAGguaaucc, CUGguaauaa,
 CCGgucugug, CAGguaacug, GCAGuaagua, AAGguagggg, CAAGuccacc, CAAGuuggug,
 CAGgugcggu, CAGguaaaau, ACGguaagga, UGGguaauaa, UAGguaagug, CCGguagguu,
 AGAguaugga, CUCgugaguc, AAAGccggug, UUGguaauuu, GAGguaaaag, CCUgugugag,
 AAAGuaagga, UGAgugagug, AAGguacaug, CCGguaaaug, CAGgugaagc, CAGguacccg,
 GAGguaaggc, UUUguauguu, CAGgugcucc, UCGguagguc, CGGgugaggc, AAGguaauua,
 ACUgugaguc, AAGgucagca, GUGgugagug, CAUguccacc, AAGgugaccc, CGGguuagua,
 GCGguaguaa, GCUguaggua, CCUguugagu, UAGgucuggc, GAUgugagcc, CUUgugagua,
 CUGguguguu, GAGgcaugug, CAGgcaagag, UUGguaagaa, GAGguguggg, GAGguaauuu,
 CAGguaguaa, AGGguaagac, UUUguaggca, AGGgugagau, GAGguuugua, AAGgugagug,
 GAGgugggag, AAGgugagaa, CUGguaagag, AUAGuaaaga, GAUgugaguc, AAGgugcagg,
 CAGgucuguc, GAGgugauuu, CAGguuggcu, CGGguauggg, AUGguccauc, CCGguuggug,
 GGAguaaguc, AAUguaagga, CAGguuuguu, UAGgugugua, UAUgucuuug, ACGguacuuc,
 AAGgcacgcg, CUGguaaacc, CUUgugggua, UGAguaaguc, CUGgugggug, GAGguggaga,
 GUGguggcug, GUGguaagug, AACgugagua, GAAGcuguaa, CGGguaucuu, CAGgugucag,
 AAUguacgca, CCGgugggua, UGGgugaggu, AAGguauguu, CAGguauguu, CAGguuugcu,
 UUGguaaguu, CAGguauguu, CCUgugaaua, GCUgugugug, CAAGuaauuc, AGGguaaugu,
 GCUgugaguc, ACCguaaguu, CGUguaagua, GGGguaaguc, AAUguaugau, AAUgugaaua,
 UCAGuaagaa, CAGguccguc, GAAGuaauuga, UUGguaagga, CAGgucgguu, UAGguuagug,
 ACGguaaaac, AAGguagguc, UACgugagua, UUGguaagca, GCGgugaguc, GAAGuaaggg,
 CGCgugaguu, CAGguacccc, UCUguaagac, GAGgugggca, AAUguaagac, CAGgcaaggg,
 CAAGuaacua, AAAGuuuguc, CAGguacugu, AAGgucccuc, UCGguaaguc, UGGgugagug,
 CUUgugagau, AGAgugagcu, UAGgugggga, UAGguaggga, CAGguuagcc, AGGguaauca,
 AAGguucagc, UGGguggggug, CAGguuguga, AAGguaagug, CAUgugcgua, CCGguaauuu,
 ACCguaugug, CAGguaauagu, CAGguaauac, CAGgugcagg, GUGgugagcu, AAGguaacau,
 CUGgugaugg, AUGguaaaug, CCGgugagca, AAGguaaacc, AAGguacugg, GCGgucagga,
 CUGgucaggg, AAAGuacguu, AGAguaaggu, AGGguaagcu, AUUgugagua, CCGgccacca,
 GAGguaacuu, GAGguaugaa, CAGgucagac, UAGgagcugug, AGGguaaguu, CAGgcaugag,
 CAGguaacgu, CAGgagcagca, UAGguauggu, AGAguaaggau, CUGguuucaa, GAGguaaacu,
 CAGgcaugca, UUGguaauuc, AGGgcagaau, AUGguaaaac, GCUgcaggug, GAAGcacgug,

CAUguaaaca,	UGGguaagau,	AGGguagcua,	AGGguggggg,	CCUguaaguu,	UGAgugaguu,
GGAguaugua,	CAGgugaccu,	AAAguacgga,	GAGguacaga,	GAUguaggua,	GGGguaauug,
UAGguggguu,	GUGguacgua,	AAGguacagc,	GAGgugaaga,	GGGguaagca,	UGAguagguc,
GGGguaaguu,	AUUgugaguu,	UCAguaagac,	AGUgugagcu,	AAGgcaaaac,	CUGgugaguc,
AAGgucucug,	GAGgcugugc,	AGAgugagac,	GAGgugaugu,	AGAguauggu,	UGGguggggc,
GCUgcugagc,	CAGguagcug,	UAGgucagaa,	CCGguaggug,	GCAGuaugau,	CAGguuucag,
GAGguuugcc,	GGGguggggg,	AAGguacaua,	UGGguguguu,	AGAguaaggc,	GCGguuagug,
AAGgugacuu,	AUGguaagau,	AUGguaguug,	CAUguaagac,	CUGguaugua,	UUCguaagga,
GAAGuaugac,	CGGguaauuc,	UGGguaacuu,	CAGgugccua,	CAUguagggc,	ACCgucagga,
CGUguucgau,	GAGgcaggac,	UAGguaauau,	UCGguauacu,	UAGguugugc,	CCGgugaguc,
CAGgugccaa,	CAGgugaugc,	AAGgugagga,	GUGgugaggg,	UGGgucagua,	GAGgucaggg,
UAGguacgua,	GAGgcaagag,	CCUguuggua,	GAGguaucca,	UAGuaagcu,	AAGgucaguu,
AAAguaaaag,	GAGgugcuau,	ACGguaaguu,	CUGgugaggg,	GAGguuaugu,	CUUgugugca,
UGAgcugggg,	AAGguauagu,	UAGguaaaac,	GGGgugaggu,	GAGgcaagca,	GGAguaacgu,
AGAguaagua,	AAAguaagua,	GAGgcaacca,	UGUguaaguu,	UAGgugaggc,	ACAguaagaa,
UGAguaagug,	CAAgucagua,	AGGguaaaug,	AAGguaugca,	GCUgugcgug,	GAGguucgcc,
AAGgcuugca,	CAGgcaagug,	AUAguaaguc,	UUGguaggua,	GCAGcaggua,	AAGguauauc,
AGCguaagcc,	CUGguucgaa,	ACGguggggg,	CUGgucauug,	CAGgucagga,	CAAgugagac,
GAGguacugg,	GAGguguagu,	GAGguguccu,	CAGgugcgua,	AGUcccuga,	AUGgugaguc,
UGUgugugua,	CAGguaugcu,	CUGguacagu,	UUGguacgua,	UCUguacgua,	UAGuaauuc,
CACguaugug,	CAGgcaagua,	UCGgugagug,	GGUgugaguc,	UCUguaagcu,	AAGguucaga,
AGGguacuuc,	GCGgcagguu,	GAGgcccug,	CAGguaauaa,	AUGgucaagu,	AAGgugagua,
GUGguuuguu,	AGAgugagga,	GAGguaugac,	UAGgcgugag,	AAGguacucc,	UGAgugagga,
GAGguaugau,	GGGgucggua,	ACGguaugca,	CAGguaccac,	UAGuaccug,	AGGguggggc,
CUGgucuguu,	UAGgucagag,	AAGguguguu,	CUGgucagug,	AAGguggggc,	GUGguaguag,
CUAguuuagg,	CCCgccccau,	GCUguacugc,	GAGguaauau,	UAGguuggug,	AAGguccaac,
UAGgugagga,	GUGguaaguu,	AGUgugagag,	AAUguacaug,	UUGgcaggug,	UAGguuauug,
CAGguacuga,	GCGguggggc,	UGUguaagau,	GAGgugagua,	GCAGccccgg,	CAGgugcuua,
AGUguaagag,	CAGguacauc,	CAGguggggc,	AGGguaaaau,	UAGuaauua,	CAGguaaccg,
AAGguuugca,	UAGgugguuu,	CAGgugaccg,	UGUguaagcu,	GGAgugaguc,	AGGguaggag,
AGGguggggg,	AAGgucugag,	GAUguaauau,	GGGguaauua,	UAGguaggua,	GAGgcaagua,
GAGguaagga,	UAGguacuac,	UCGguggggg,	AAGgugugga,	CAGgucugcc,	UAGugagcc,
GAAGuaaguu,	GAAGuaagcc,	UAGgugcgac,	GAGguauggc,	GCAGuaagaa,	CAGgugugga,
UUGguaacgu,	GCUguaaaaa,	UUGguuagua,	AUAguaaggg,	UUGguacuag,	CGGgcagccg,
CAGgugcugg,	UAUgugaguu,	CAGgucuggg,	UAGuaagaa,	AAGguuauua,	AGAguaaagc,
AGAgugugag,	UAGgugcgag,	CAAguaaacg,	AAGguacgua,	CUGgugagua,	CCAguaugua,
UUGgugagug,	UGAguaagua,	GAGguuagca,	GUGguaagcc,	CUGguauggc,	AAAguaacac,
CAGguacuua,	UCUguaaguu,	GAGgugaggg,	ACUgugggua,	GAUguuugug,	CAGgugucaa,
CAGgucacca,	CCGgugagua,	UUGguaaaau,	CAGguggggg,	ACUgcaggug,	UAGguauguu,
GGAgcaagug,	UCGgugccuc,	CAAguaacuu,	GAGguaacca,	CAGguaauau,	GGAguaagaa,

GAGguaccuu,	AGGguaagga,	CCUgugaguc,	GAGguaaugg,	AUGguguguc,	GGGgugagua,
AGGgucaggu,	UGGguaaggg,	AGGguagguu,	AUAgugaguu,	CCCguaggcu,	ACAguaugua,
GACgugugua,	GCGgugagga,	CAGgugaccc,	UAAGuuuagu,	ACAguugagu,	CGGgugaggg,
CAGguggauu,	CGGguagagg,	UAGgugcgug,	GGGguaagaa,	GAGguggggg,	CACguggggg,
ACGguaauug,	AGAgugaguc,	UUGgcuccaa,	AAGgugaugc,	AAGguugguc,	AGCguaaguu,
AUUGuaugua,	UCAguuaagu,	CAAgucgug,	CAGgugcgug,	CAGguaggua,	AUGguggggg,
AUGgugaguu,	CAGguaauca,	AAGguagggu,	CAGgccaagg,	GUGgugagag,	AAGguuggg,
CAGguacucu,	UAGgcaugug,	UUGguaccuu,	CUGgugugcc,	ACAguugcca,	UUGguaauau,
GAGgugcaug,	UUGguuugua,	UUGguaagug,	UGUgugugug,	GUGguuugua,	GCGguacaca,
AGAguaugcu,	UUUGuaagua,	UCUgugcggg,	AAGgucagug,	GAGguaggaa,	GCGguuagca,
AGGgugaggg,	GAAGugagua,	CAGgugacag,	AAGgugauua,	GAGgccagcc,	GAGgucuccu,
UAGguaauac,	CAUGuaagag,	CUGguagggc,	GAAGuaagua,	CGGguaagug,	CAGguaaucu,
GUGguaggua,	CAGgugggua,	AAGgccagug,	AAAguaaau,	ACGguuacgu,	AUGguaggaa,
CGGgugagac,	GAGguuggaa,	UGGgugagcc,	CCAgugagua,	CUAgucagag,	CAGguaugac,
GCUgugaggu,	CUGguaugaa,	GGUguacgac,	CUUgugagug,	GUGgugagca,	CUGguaacuu,
CAGguacuau,	AGGguaaggg,	UUGguuaguu,	GGUguaagca,	UCGgugagga,	UGGguaaaca,
UCGguacgug,	UAGguagcag,	CUGguaaggc,	GUGguaagga,	UAAGuaagca,	GAGguuccaa,
CUGguaugga,	GGGgugggua,	CAGguuuccc,	CAGgucucug,	GAGgugagga,	CUUguggggg,
AUGgugagac,	CAGgugaagg,	GCGguagggg,	GUUguuuccc,	AAAgcaucca,	GUGguagguu,
AAGgugugaa,	CAGguacagu,	AAGguacca,	UUGguaauug,	AAGgugcuca,	AAGguucaac,
CAGguuuaca,	GCUguaagug,	AGGguauguc,	GAGgucgggg,	AAGgugccug,	AAGguaaaaa,
GUGgugaguu,	UAGguaagaa,	AGGguauccu,	GUGguaauau,	UCUguaagua,	UGGguaugga,
AUGguaugga,	GACgugagcc,	CUGguuaggc,	AUGguaauac,	AAAGuaaacu,	AGCgugagug,
CUGguauaga,	CAGgugggga,	AGAguauguu,	UAGguacuug,	GCAGuaggug,	AGUguauguc,
AAGguuaagc,	CUGguggccu,	GAAGugaguc,	UUGguguaag,	CAGguaagaa,	CGGgucucgg,
GAGgugcaca,	CUCguuaguu,	AAGgugauc,	UAUGuaagaa,	GAGgugcuug,	CAGgugguca,
ACGguaaguc,	ACAguaaugu,	CCUguaaggu,	GAGguuaagu,	UCGguaugug,	UGGguauguu,
AAGguaauac,	CAGgugaggg,	UUGguaaaca,	AAGguagugu,	GAGguguggc,	CAGguacgga,
AAGgucauca,	CAAGuaggca,	CAGgugaaac,	CAGguacugc,	AAUgcaagug,	CAUGuaauuc,
AAGguaugcu,	CUGgugaguu,	CAGgugguuu,	UGUgugagua,	AAGgucggug,	AUGguaauu,
AGGguaauac,	AGUguaugga,	AACguaagau,	GUGguaaggu,	ACUguuagua,	CAGguaucag,
AAGguuaguu,	CUGgugagcu,	UUGgugagcu,	UGUguacgua,	GAGgucagcc,	GAGguagaau,
AAGguaugag,	UAGguaauuc,	UGUguaacac,	AGUguaaggc,	GAGgucugcu,	AAGguuagca,
CAGguaaaug,	AACguaagcu,	CAGgucugca,	CAGguaauugu,	GUGguaauuc,	GAGguauaug,
GCCgugagcc,	GAGguaagag,	UGAguaugua,	CAGguaaggg,	GAGguaauuu,	CAGgcaacuu,
UGUguaaguc,	CAGgugcgcu,	CGGguaaacc,	CCGgucaguc,	UAGguggggcg,	GCGgucaguu,
GGGguggggg,	AGCguaauag,	ACGgugaguc,	CUGguacuug,	CAGguuggua,	AGAguaugug,
CUGgugggga,	GAGguggcuu,	AUAguaauuga,	UGAgucgucc,	CAGgugcucu,	UACguaauau,
GCUguccuga,	CAGgcugcac,	CUGgugcgcu,	GCGguaagaa,	UAAGuuacuu,	GAAGugagug,
UAGgcaaguc,	UAAGuaaaua,	ACGgugagug,	CAGguagguu,	GGGguaauaac,	GUUgugaguu,

CAUgugagua,	GAGgugcauu,	AAGguuugua,	UCGguaaugu,	CGAguaaggg,	GAGgcacgga,
AGGgugugga,	CAGguauggu,	AAGguagaaa,	CAGgugccug,	UGGguaauaug,	UGAgugagac,
UGGguaauuu,	AUGguaaaaua,	AAGgcaaagg,	AGUguuuguu,	AUGguaauugg,	CUGgugaggg,
UUGguaaaau,	ACAguagagu,	CAGgugcugu,	GAGguuaaga,	AGAguaagaa,	GAGguccgcg,
GUGgugagga,	CAGgugagcc,	CAGgugacau,	AUGgcaagcu,	UCGguaauau,	CAGgcaacaa,
GGGguaggga,	CUGgucucgc,	UAGguaacga,	CGGguaaggu,	UAGguaaugc,	CAGgcaagaa,
ACAguaggua,	CAAguaugag,	GCUguucgaa,	AAGguuauugc,	GAUgugagu,	CAGguggaga,
AGAguuaguu,	UGAgugugcg,	GAGguacagc,	CAGguaagac,	CAUgugcuuu,	AGGguguguu,
ACAguaaagg,	ACAgugaggg,	GAUguauacc,	UUAguaagcu,	CAGguaagau,	AGAgcugcgu,
GAGgcaaguu,	GAAguaagug,	AAGgugaaaa,	AAGguaccua,	GAGguaucag,	AUGguaugua,
AAGguaugaa,	UUGgugagcc,	AAGguuagga,	AGGguaugua,	CAGguaccga,	AGAguaaacu,
AAGgugcaua,	AAGguaaugu,	CCGgugugug,	AGGguaauuu,	GGGguuuggc,	CAGguacacg,
UUGguaacca,	GAGgucaggu,	UCUguuggua,	CAGguuaguu,	UUGguauguc,	AAGgugcguc,
AGGguaagaa,	UUUguaagcc,	AAGgucaggu,	CUGguaaacu,	UCGguaauuu,	CUGguaggcu,
GAGgucugua,	GAGguacuuiu,	CUGguaaagg,	CGGgugugug,	CAGguguggu,	UCGguacguc,
CAGgugccag,	GGGgugagaa,	ACAgcuagua,	AAGguauagc,	CUGguaggag,	GCUguacgua,
AAGguaaagg,	CAAgcacgag,	CUAguaagac,	CCCguaagcg,	CAAgugugag,	AUGguaaggg,
AAGgugaggg,	CAAguaggua,	GGUguugcug,	GAGguacugu,	UAGguaagau,	CAGgugcgaa,
GAGguccagg,	UUGguauaca,	GGAgugagua,	GAGgugagau,	AAGguggggc,	CAGguaaacg,
UCGguaacuu,	CAGguaauuu,	GAGgugcgca,	ACUgugagua,	ACGgugugac,	GUGguaaguc,
CAGguaggca,	CAGgucagca,	GUGguaugug,	AAAguaucug,	CGGguaugua,	AAGguaauaa,
GAGguggggga,	GCUguaggug,	GAAgugagu,	AAAguaauuu,	UAUguaagua,	ACGguaugag,
CUGgugagug,	AGAguaaaau,	GCUguauggc,	AUGguaaacc,	GCAGuaauaa,	UAAGuaauuu,
AAUgucagug,	AUUGcaggag,	CCGguaagaa,	AAGgcaaguu,	GAGguuuguc,	AAGguaacug,
AAAguaugag,	GAUguuagua,	CAGguggggc,	AAGguaccga,	CCAguaauuu,	GUGguaugcg,
AUGgugcgcu,	CAGgucuaug,	AAGguaauuu,	CUAguaagau,	AGAguaauuu,	GAGguaacgu,
AAGguagcca,	CUGgucccg,	GAGguccuuc,	ACGgucaccc,	AAGguaauac,	CAGgugcaug,
AUGguaauag,	UUUguaacac,	UGGguaugau,	CAGgcccccc,	AGAguaagua,	AGUguaagaa,
GAAguauguu,	CAGgugugca,	UUGgugaggg,	UGGguugguu,	CAGguacgua,	GAGgugcggc,
UCUguacggg,	CGGgugcgug,	UACguaagug,	CAUguaagga,	CAGgugacgg,	GAUguaugcu,
UCUgcaauuc,	UGAguaaggc,	GAGguauauu,	AGAgugagu,	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,	GAGguaaaaua,	GAGgcaggug,
GAGguucgga,	CAGguaauuug,	CAGguaaaaua,	CAGgugaugu,	CAGgugauac,	GAGgugaggg,
AGGguggggg,	UAAGuaaguu,	UGGgugaaca,	UAGguacugc,	CAGgcuccug,	AGGguaggca,
CAGgugcccc,	GAGguacauc,	AGGgugugug,	AAGguaguaa,	UGGguaugag,	GGGgugugug,

CUAguaggug,	GAGgcaagga,	AAGgcaagac,	AAAgugcggu,	AAGguugguu,	GAGguuaaug,
UUGgugaguc,	UCGguuagcu,	GCAguaagca,	AAAGcaagca,	ACAguaagcu,	GAGguaacag,
AAAguacgua,	GAGguaauac,	UUGguaggug,	CUGguuaguc,	GAGgugacgc,	ACAguaagga,
AAUguacuua,	GGGguacagu,	CGUguaugug,	UCCguagguu,	GAGguggucg,	UCAgugaguc,
AAAguaagca,	GAGgucuggu,	GAGguaaaua,	GUAguaagua,	AAGguggggga,	UCUgugagca,
GAAguucgug,	ACGgugaggc,	UCAgugagua,	UAGguaguug,	GGUgucuggg,	GGGguaagug,
GAGguggguu,	UGUgugaguu,	CAUguaagua,	AAGguaggug,	AAUguaggag,	GAGgcacguc,
CAAguaacuu,	UUGguacaga,	GAGguaguag,	AAAgugaggg,	UUGgucagug,	AGGgugaguc,
CAGgugaaca,	GGUgugggcc,	CGGgugagcu,	GGGgugaguc,	ACAgugagag,	AGGgugaggu,
GCUguaaguc,	AUAguaaguu,	CAGgcaugug,	AAGguaaguu,	CAGguccgug,	GAGgcaggua,
AUGguggaag,	AUGguggggcg,	GAGgugagaa,	AGUgugagca,	UUGguaagua,	CAAguaagca,
GGUgugagcu,	CCCgugggua,	CAGguagaau,	CAGgcugagc,	CUGguggccc,	UGAguaagag,
CACguuagcu,	AAGgugaguc,	AAGguagcuc,	UCGgugaguu,	GAGgccccuuc,	CAGguuauug,
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,	CUGguacuua,	GAGguagcug,	CUUgucagcu,	UAGguaaggc,	CUGguauuac,
UAAguacguc,	AAGguaagcc,	ACGgugaaag,	CCAgccaaua,	CAGguuuguc,	AAGguauaau,
AAGgucuuag,	AGGgugagcu,	AAGguuaggg,	CGGguaauuu,	CAGguaacgg,	AGAgugugua,
ACAguaaguu,	GAUguaauuu,	GAGguaggga,	UUGgcaagug,	AAAgugagga,	AAGguagugc,
AGAguaauuc,	GGAguaaaua,	GUGguaccca,	CAGguauugc,	GAUgugaggg,	CAAguaaauc,
CAGgugucuc,	AAGguaacag,	UUGguaaaag,	CAGguaucuu,	ACGgugagac,	CUGguaugac,
CAGguucacu,	GAGgugaucu,	AGUguaaguc,	AACguaagua,	AAAgugagug,	GAGguacagg,
CAAguaauga,	GAUguaagga,	UCAguucccc,	GCGguaagga,	UAGguacuua,	AAGgugaaag,
ACUguaagug,	UGGguaugug,	AUGguaacag,	CAGguagggg,	ACAguaagug,	AAGgugcucc,
AAGgugugcu,	AAGgugguga,	ACGgugcgcc,	AAGguauugc,	GGGguaugug,	CAGgugggcu,
GAGguauguu,	AACgugaaua,	CAGguaaugg,	UAGguaugau,	CAGgcaggug,	GGGguugguc,
AAGguauggg,	UAAgugaggg,	CAAgugaucg,	AAAguacggg,	AGAgcuacag,	GAGguggggaa,
CAGguacuui,	GAGgugagag,	CAGguagguc,	UGGguacagc,	AAGgugucag,	AAGgcaagaa,
GAGguaaaca,	AAGguaaagu,	AAGguaguca,	CUGguauguc,	GAGguauggg,	AAGguauugu,
CUGguacuga,	GAGguaagcu,	UGGgugggua,	CAGguucgug,	AAGguauggu,	CAGgugagca,
UGGguaauuu,	UGUguaggug,	UGUgugagcc,	CUGguaauau,	AAAguauguu,	UGUguaagaa,
CUAgugagaa,	AGGguagguc,	AAGgugggug,	UCGguaagug,	AGUguaaaua,	GAUguaagug,
AAGguuagug,	UAGguaagca,	CAAgugagaa,	AGUguaagua,	CAGgugaauuc,	UGGgugagac,
AAGguagggc,	CUGguuugug,	GCGguagggc,	GAGguaaucc,	AUUguaauaa,	CUGgugaaua,
AAGguuuaaa,	CCUguacugu,	GCGgugagcg,	AAGguaaucc,	UAUgugagua,	CCCgugagug,
CAGgugcaga,	CAGgucaguu,	CAGguaggcu,	AAAguaagug,	UAGguugguc,	CAGguugccu,

AAGguaugga, GGUguggacg, AAAgugagaa, AGGgugagag, GAUguggcau, UCGguaaggu,
 GAGgugcguc, CGGgugaguc, AAGguacggg, GAGguucuug, AAGgugcuug, UAGguaugua,
 AUGgucagca, CGGguacuca, AGGgugagga, AUCgugagua, UCAGuaagua, UAGguaaaua,
 AAGguaauug, GAAGucagug, CAGguacaaa, AAAGuaaauuc, AGCgugagcg, CCGgcuggug,
 AGUguaauuu, UGAgccacuc, GGGgucugua, AUGgcauguc, CGGguaaaga, AGGguagcau,
 CGGguaggag, GAGguucgug, UAGuaauuc, UAUguaagau, AAGguaguuu, CAGgugguau,
 GUGguaauga, AAGgugauuu, CAGgugaagu, GUAGuaauua, AUGguuggug, CCAguaagug,
 UAGgugagag, AUGgugaggc, AAAGuuagug, AAGgugccuu, UAGguaugag, CAGgugugac,
 CUGguggguu, AUGguaagga, UCUGuaagaa, UCCgugaguu, AAAGcaggua, UAUgugagug,
 CAGguggagg, CAGguuagac, AUAGuaagac, AAGguguugu, GAGgucugug, AAGguaagau,
 CAUGuaaguu, CUGguaauua, CAGguaggcg, AGAGuaaguc, UGGgugagga, AAUGuaggua,
 UAGguuagca, GGGguaggua, GAGguauugc, AUUGuacaca, GAAGuaggua, GGAGuaagcu,
 UAGguaugug, GAGgugaaua, GAGgugggau, AAGguaauuc, 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, CAGguacaa, CCGguaaaga,
 UAGgucugug, AGGgugagaa, CUCguaaggu, CAGgucagcu, CAGguaaggc, AGGgugcagg,
 GAGgugaaac, AGGguaagua, AAUGuaugcc, AAGguaagca, ACGguaccgu, 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,
 GAGguauiug, AGUGuacaua, AUGguaagua, ACAGuagguu, AAGgugagag, UUGgugaagu,
 AAAGuaugua, UGGguaagga, UAGgugccuu, и CCUGugggug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают UCCguaaguu, GUGguaaacg, CGGgugcggg, CAUGuacuuc, AGAGuaaagg, CGCgugagua, AGAgugggca, AGAGuaagcc, AGAGuaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa, UGAGuaagac, AGAGuuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau, CAGguccuc, AGAGuaaugg, GAGgucuaag, AGAGuagagu, AUGgucagua, GAGgccuggg, AAGguguggc, AGAgugaucu, AAGguaucca, UUCguaagua, UAAGugggug, GCCgugaacg, GAGguugugg, UAUguaugca, UGUguaacaa, AGGguauiag, UGAGuaauuc, AGAGuuugug, GAGgucgug, GAGguacug, ACGguaaagc, UGAGuacuug, CGAgucgccg, CUGguacguc, AGGguaauugc, GAAGugaauug, CAGaugaguc, UGGguaauugg, UGAGuaaaga, GUGguuccug, UGAgcaagua, UAUguaagag, AAGgucuuug, AAAGcaugug, AGAGuacagu, GUGguaaucc, CAGguagagg, AAGguacaac, UGGgcagcau, CCGgucauca, CCGguuugua, UGAGuaaggg, GAAGuaugua, GGGguacguc, GCUguacaua, CUGgucucuu, GUGguaaauug, AUCguaagug, GAGgcaugua, AAGgucuccc, UGGgugcguu, UGUguagguu, GAAGugagca, GGUguaauuu,

CUGgugaaau,	AUCguaaguc,	AGAguaaucc,	GGAguaagguc,	GAGguacca,	CUUguaggug,
AAGguauaag,	AGAguuggua,	AUGguuugug,	UGGgucagau,	AGAguaggac,	AGAguagugu,
AGAguaggag,	CAGgucucua,	AAGguggaug,	UGGguaucaa,	GAUguaugga,	AAGguguuuc,
GCAguguaaa,	UUAguaugua,	UCUguaugca,	AAUguaaaa,	AGAguaaaau,	GGGguacuui,
GAAguuugau,	AAAguaagau,	UGUguagagu,	UGGguaagcg,	CGGguucagg,	AGGguacgac,
UCGguaagaa,	AGGguuggca,	AAAguacagu,	UAAguuaagg,	AUGguaaugu,	GUGguuuuac,
AGAguaacaa,	AAGguagccc,	GCGgugaggc,	AUGguucagc,	AAGguacuua,	AAGguccgug,
UAGguaagcg,	AUGguaccuu,	GCCguggugg,	CUGgugcguc,	CAGguggaaa,	AAAgucugua,
GAGguaaccc,	AGAguauggg,	UAUgccccug,	AAGgugccag,	ACGgugcggc,	AGGguacuga,
AGAguaagcg,	CUGgcaaggg,	CCAgugugug,	GAGguagacg,	CGGgugcggg,	GAUguaagcu,
AUUguauuuu,	UGCgugagug,	CUGgucuaa,	GAGgugcuag,	GAGgugccau,	CAGguacguc,
GAGguucagc,	AACguaagaa,	AGAguaguac,	AAGguaacgg,	UAGgugugac,	CCGguauuag,
CAGguaccag,	UUUguauuug,	AAUguacgaa,	CAGguauuga,	AUCgucaagg,	CUGguagaug,
GGGgugcagu,	AGUgugagaa,	GGGguuuuuu,	CCUgucuccu,	AUUgugaagu,	AAGguaaacg,
UACgucgugg,	AAGgugccau,	GGGgucccag,	UAUguauggu,	CGGguauuuu,	CGGguacucc,
CAGgugacuu,	AGUguggguu,	AGAguauggc,	AAGgccaaca,	AAAgcaagua,	UCAguagguc,
GUGguggcgg,	CAUguauccu,	UCGgugagcc,	AUAguggguu,	AAUguuagcu,	AUGgugaauug,
CGGguauaugu,	UCUguaggug,	CCGgugaggc,	UGAguccacu,	CUAguaagag,	CGGguggggc,
CGAguaagca,	UGUgccaauu,	UCGguaagcc,	UAUguaggug,	UUGguggggc,	GAGgcuggggc,
AGAguaacuu,	ACGguagguc,	CAGgcccaga,	CCGguggguu,	AAGgugacgg,	GGGguacagc,
CAUguaaguc,	AUUgugagaa,	UGUguaagga,	UUUguaagau,	AGGgucauuu,	UGGguuuguu,
CGAguaagcc,	GUGgugugua,	AUGguauaac,	UGGguacgua,	AAAguaagau,	UCGguaacug,
AGAguaauga,	AUGguggggc,	AGAguaauau,	CAGguacugg,	UAAgucaguu,	GCGguagaga,
AAGgugaugg,	ACAguauguu,	GAUguacguc,	UAGguuucuc,	GAGgcauggg,	AUAgcuagau,
GUAgucugua,	AAGgugaacg,	GUGgugggucg,	GAGguugauc,	UGAguggguu,	ACUguacgug,
CUGgugacug,	CAAguaaagc,	GAGguaccca,	AACguaacuu,	CAGguuacua,	AGAguuaguc,
UGGgcacguc,	AGUguauggu,	AAGguugcaa,	CAGguuguua,	AAGgcauccc,	GAUguaaggc,
AGGguacggg,	GAGgucaaag,	CAAgugagcg,	AGAguaauuc,	UCGguagcug,	AAAguauguag,
CAGguucguc,	CGUguaugaa,	AGUguaaaaa,	AAGgucucac,	UAGguggagc,	UGAguaggug,
AGAguaugcc,	GAGguugcau,	CAAguaagag,	UCUgugugcc,	GAGgugaugc,	GGGgugauaa,
CCCgugagcc,	AGAguaacug,	GCGguaagua,	AGAguaacuc,	UCGgucuggg,	UAAguaucuc,
GGCguagggu,	AGAguacgcc,	GAUgucuucu,	AGGgcaaggu,	CGAguaugau,	AUGguagagu,
CAAguacgag,	UCGguaugau,	CCGguguguu,	AGGgucugug,	GGAguaggcu,	AAGgucuaug,
GCAgugcgug,	UGGgugagaa,	AGGguaaagu,	GAGguaggac,	CUAguaagca,	UUAguaggcu,
CUGguggggau,	CUGguuagua,	AAGguacgug,	CGGgugagau,	AAGgugcaug,	AAUguggggcu,
CAGguugacu,	CAGguuacag,	GCGguaacau,	AUUgucaguc,	CAAguaauaca,	GAUguccgcc,
AAGgugcgga,	AACguaagag,	UGGguuggua,	CAAguguaag,	GUGguaacgu,	CUGgugauga,
AGGgugggggc,	UCGguaaaaga,	CAGguacacc,	CGGguaaagg,	CAAguuugcu,	ACAgugcgug,
UUGguauggg,	GAGgcucauc,	CUGguauuag,	AUGguggaua,	UCAguaauu,	AAUguauuuu,
GCAgucuaaa,	AAGguauucu,	GAGgucauca,	UGGguccaug,	AGAguuugua,	AGGguagacu,

AAGguaggac,	UGUguguuga,	UCAguacgug,	AUGgucucuc,	UGAguuagua,	UGAguaaagu,
GAGgugaccg,	GAGguauauc,	CAGgugccau,	AGAgugguga,	GUUguaagaa,	AGAguaaaua,
AGGgugaagg,	CUGguagauu,	GAGguucagg,	AGGgucuuca,	CUGguaaccu,	ACAguacuga,
AGAguggguc,	AUGguaugag,	AAGguuauau,	AGAguaauagu,	AAAguaugaa,	UAGguggcua,
ACCguauggg,	AAAguaauau,	UUUguauggc,	GGGgucgcgu,	GUGgugguuu,	CAGguuugac,
GGAguaggcg,	GAGguaccu,	AUGgugugca,	GUGguuggug,	AAAguaugcu,	UAAguuacau,
ACAguaugag,	GGAguauguu,	UUUgugagaa,	AAUgugcguu,	CAGguagagu,	AUGguguuaa,
CAUgugcguc,	AUAgugggau,	GAGguacgua,	GUUgugagaa,	CAAguacauc,	GAGguaguuu,
ACUguacaga,	CCGguuguga,	UGGgucagug,	GUAguaagaa,	GACguacuuu,	AGAgucaguc,
UAGguuaguu,	AGGgcagcag,	AAGguccuac,	AAUguaauug,	CAGgugcggg,	CUGguaaugg,
CAAguagccc,	GAAgucaguu,	ACAguaauug,	UUAguuagua,	CCUguauuuu,	AUCguaagaa,
CCAgugagca,	GAAguaaggc,	UGAgugggua,	UCAgugguag,	UCUguacagg,	CGAgugagug,
UCCguaugug,	CAUgccguuu,	AAAgugacuu,	AGAguaggca,	GAAguaagag,	CAGgcagguu,
UUGguagagc,	AAGguggaaa,	GAGgcagguc,	AUGguacgac,	AGGguaggaa,	AGGguaggua,
UUGguaaggu,	AUGguacaga,	CAGguagagc,	UAGguaaggu,	GGGguuagag,	AAGguaucaa,
GAGguagccc,	CAGgugccuc,	GCAGuaagag,	ACGguagagu,	UGGguaaugg,	CUGgucaguu,
GUGguacauu,	AAAguagguu,	AAGgccaaga,	CGGgugggca,	ACGguccggg,	CGAguaugag,
CUGguaugcc,	GAGguggaug,	CAGgccuuuc,	AAAguacauc,	AAAguaauca,	GAGguaacug,
CUGguaaaga,	CGUguaagca,	UGGgcaagua,	GCGguggcgca,	GAGguggccg,	AUUgcaugca,
ACGgugacug,	CAGgucagau,	AGAguaacuc,	UGAguaacag,	AAGguacccg,	AGGguaggcu,
GGGgcaggac,	CCUguaagug,	AUUguaagug,	ACUguacgag,	GUAguagugu,	AGAguaugag,
UCAguguggg,	UGGguauaua,	UAGguagcua,	GGGguaaaga,	AGGguuacuu,	CAUguaaaug,
GGAguaagua,	CAGgucaauc,	CGGguuagug,	UAGguacaug,	UAGguuaaga,	UGGguaccuu,
CGGguggaca,	CAGgucuuac,	AAGguggagc,	AUGguaacca,	UCGguaaguu,	UAUguacaaa,
AAUguagauu,	GUAgcuagua,	AAGguauugg,	GAGgucuuug,	GAAguucagg,	UGGguaucac,
AGAguacugg,	CAGguuaaag,	AGGguacgug,	AGGgcacagg,	CUGguuaguu,	UUGguacgag,
ACGgugauc,	CCUgugagag,	GAGgugaagu,	AAGguacauc,	UCUguaugug,	UUGguggaag,
UGGgcagguu,	GAAguggagc,	ACAguaagac,	CGGguaccaa,	CAAguacguc,	AGAgugaggg,
CGGguaagaa,	AAUguaaggug,	AUCgugugcu,	UAGgucaugg,	CAGguuuuga,	AAGgcaugca,
GAGgugcugc,	AAGguuaaua,	CAGguucauc,	GCGguaggug,	GACgugagua,	CAGgucuauc,
UUGguaugag,	AGCgugggca,	AUGguaaggu,	AUGguaccuc,	UUGguauggu,	UAUguaugaa,
UGGguauggg,	GAUguaaaaua,	CCGguaaguu,	GAGgucugaa,	GAGgugcgag,	CUGgucagcc,
CAGguuuugu,	CGGguggugu,	UAAguuagua,	UUUgugugug,	CAGguuaacc,	UUGguacuuu,
GCUguaaggc,	AGGguggcgug,	GAUguaaaaa,	AAGgucaaaa,	CAGguagcgc,	CAGguuuggc,
GAGgugguuu,	CGGguaaaaua,	CUGguucggu,	GGAguagacc,	AAGgugcgcg,	GAAguacauc,
AGUgucugua,	CCCgugagcu,	GAGguucaca,	CUAgugggua,	GAGguaacua,	UCGguauguc,
UAAguauuug,	CAGguaagcg,	GAGgugguaa,	CGAguaagag,	CCGguaagcu,	GAGgucuugu,
AAGguggguc,	CACguaagug,	AGUguaauga,	AAAgugugua,	GGAgugccaa,	CACgugaguu,
AAGguuggau,	UAUguaaaaua,	CUGguaggaa,	UAUguaaacu,	AAUguauuuu,	CUGgcaagug,
UGUgugguau,	UAUguauguu,	UUGgugacuc,	GGAguaaggu,	AAGguagaug,	UGGguagggu,

AAUguaauuc,	GUGguauggc,	GGAguugguu,	AGGguaccac,	UAGgugacag,	ACAguaaggca,
AUGguuugaa,	GCAGuaacua,	CCGguaggua,	AGAGuaggcc,	AAGguugaca,	CUGgugugua,
GAAgucuguc,	UGGgcucgga,	CAGguagccu,	AGAGuaggua,	UAGguauguc,	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,	AACguaaaag,
UAGgucucug,	AUAGuaggug,	UAGgcaagag,	UAGgcacggc,	AAGgucuuca,	CCAguaugcu,
CAAgugaguu,	CAGgucucua,	CAGguuacau,	GGAgugagca,	AGAguacgca,	CUGguguugg,
AAGguacuca,	CUAGuaaggg,	AGAguaaaaag,	AAGguaacga,	CUGguccccc,	UAGuauggg,
GAGgucgagc,	UUGguauaua,	AAAgucaagg,	AAGgucuagg,	CGAguagguc,	AGGguucguu,
GAGgcaggcc,	CUAGuaauac,	ACGguaugug,	UAGgugguuc,	AGAguaauac,	UUGgugcguc,
ACCguuauuc,	CCAgugauga,	GAAGuaugca,	GAAGuauggc,	CCGguaggac,	AAUguaagca,
AGAguaauug,	AGGguugguu,	GUGguaaggag,	AAGgcaguuu,	CAAGuaagcc,	CUGgcaagua,
CAGgcaugau,	AGGguaauug,	GGGguaaccu,	AAAGuaacua,	UAGgucugcc,	ACGguaugaa,
AGUguauggg,	UGGguuggca,	UAGguaaacu,	AGAgugggua,	AGAguaauug,	AGUguaaggaa,
CUUguacgua,	GAUgugagau,	CAGgcagcca,	AAGgucacug,	AAGgucugac,	UAGguuccuu,
CUGgugcuuu,	UGAguuggug,	UUGguggggau,	UGAguagggg,	UCGgugaggu,	AAAguaaaga,
AAGgcaaguc,	CGGguaaagc,	AAAguuaguu,	UUAGuaagca,	GAGgucacau,	UAGuggguau,
UAGgugcuuu,	GGAguaaggca,	UGAguaagga,	CAGguggagc,	GAUguagaag,	AAUgccugcc,
AUGguaaggc,	UGGguaauau,	CUGguaccuc,	CACgugagcc,	UGAguuugug,	CCGguagugu,
AAAgugacaa,	GAAguggguu,	CAGgucgagc,	GAGguggggc,	UAUgugcguc,	GGGguacugg,
CUGguagguu,	UUGgcauguu,	AAUguaauac,	UAGgccggug,	AGAgucagua,	UAGuaaauc,
CAGguuccuc,	UAGguacgau,	AGAguuagug,	GCAGuaagug,	AGGguggguag,	GGAguaaugu,
GAUguaaguc,	CCAguuucgu,	AAGguucggg,	AUGguggagu,	AAGguaccgg,	GAAgugcgaa,
UGGgucaguu,	AAGguguaga,	UGGguaggcc,	CCAgugaguc,	AAGgucacuu,	AGCgugaggc,
UCCgugguaa,	AGAguacuua,	GGGgucagau,	AAGguggacc,	AGAgugagcg,	AGAgucagau,
UAGuaauuac,	AGAguaauuuc,	AGAguucagc,	AUGgugaagu,	UAGgugaucc,	GGAguaagau,
UAGguacca,	AGAguugguc,	GAAgugagac,	AUCguagguu,	GAGguacgcu,	ACGguaaggg,
CAGgcauguc,	UAGuaagau,	UGAguagguu,	AGGguacgaa,	ACGguauguu,	AGGguacugu,
UUGguaugga,	UAGuaaacug,	GCGgucagcc,	UUUgugaguc,	GUGgucagug,	CUGgucugua,
GAGguucuu,	AUGguacuga,	AAUgugcuuu,	AGGguggcgu,	CCGgcaggaa,	CAUguggguc,
UUGguuuguu,	CAGguucugu,	ACGguaagcg,	CUGgucagua,	UCAguaggcu,	UGAguaggac,
CAGguuuuaa,	GAGguguccc,	AGGguggguu,	GUGgugagac,	CACguaggga,	GUGguauuuu,
GAGauauccu,	AAGgugaaca,	UAGuaagggc,	CUGgugcggg,	CUGgucaaua,	AGAguaaaaa,
AAGgugcagu,	CGGguaagca,	AAAgugagcc,	AUGguaauca,	GCAGuacgug,	AUGguacaug,
AAGguuaaga,	CGGguaaaug,	GAGguucgca,	GAGgcucugg,	AUGgugggac,	AACguggguag,
AAGgugauag,	GGGguuugca,	CAUguaaggg,	UCAguugagu,	AAAgugcggc,	AGAgugagcc,
AUGgcaagaa,	ACAguaaggu,	AAGgucucua,	GUGguaaaaa,	AAAguaaggug,	UAGgugcacu,

GUCgugguau, CAGguauagg, UGAgugagag, ACUgugagcc, AUCguuaguu, UUUguaccaaa,
 UGGgugagau, AGAgugagaa, AGAguagggg, AGGgcaagua, CGGgucagua, UUGguaugcc,
 CGGguuagau, GGGgugaagu, CCCgugugaa, GCAGuuugga, UGCguaagac, AGAgucugua,
 CACgugagca, AGGguaaaag, CAGgcugggg, GAAgucuua, AAGgcaaaaa, GUAguaaaaua,
 CUAgugagag, GAAguuucug, CCUguacgua, GAGgugcgcg, AAGguguaaa, CCAguauguu,
 CCGgucagcu, AUGguuccug, CAAguuaaaau, AGAguaggcu, AUGgugggca, GGAguaagac,
 AGGgucacga, UAGgugauau, GAAguaaguc, CGGguaagau, CAAguagcua, UAGuaaaaau,
 GUCguacgug, AUGguacgua, CAGgucucgg, GAGgcauguc, AGAguggggau, GUGguuagag,
 UGGgugguga, AAGguuaaac, CUUguuagcu, AAAGuaggaa, UAGguuguau, AGGgugcgcc,
 AAGgugggcu, UAAguaucug, AAGguaacgu, AUGguggggc, CAAguacacg, GGCguaagug,
 AUAguaggac, AGAgugaggu, UUUguaaaaa, GAAguuugua, CUAguaaucu, AAGguuuuuu,
 GAGgugcggu, UAGgcgagua, ACCgugagua, CAGguccga, AUGguacugg, UGAguucagu,
 AAUguguggu, UCCguugguu, CAGgucagag, CAGguccua, UAGguagacu, CAAguuaagg,
 GAGgugugcg, GAAgcugccc, CGAguacgug, CGGguaggua, UUGguauuga, AUUguaugau,
 UUGguaugaa, GAGgugguca, GCUguaugaa, CAGguguugc, CAGguaaaac, AUAguaaggu,
 CUGguuagag, AGCgugugag, AAGguuauucu, CACgugagua, AGGgucagua, GAGguauauu,
 CAGguuuuuu, AGGguggacu, AUUguaaauuc, UUUguggguu, AUGguacgug, AAGguguucc,
 CAGgugacgc, GAGguacuaa, ACAguucagu, GAGgucacgg, CAAguaaggc, AAGguuuggg,
 AAAgugggcu, GCGguucuuu, GAGguggagc, UGAgucagug, CAGgucaagg, AGUguaagcu,
 GAGgcagaaa, AAGgucacac, GAAguagguu, GUCguaaguu, AGAguaugca, CCUgugcaaa,
 ACGgugaaaa, CAGguacgaa, CAUgugagga, AGCgugagua, GGUguguagg, AACgugagcu,
 GAGgugaacu, AGAguucagu, AACgugugua, CAGguugugg, AAGguacuag, UCAgugaaaa,
 AAUgucuggu, ACGguaaaau, CUGguguaag, GAGgugcgaa, AGGguuucuc, CAGguagccc,
 AUUguauugg, AUGguacuuu, GAGgcccgc, UCGguaagac, CGGgcuguag, UAUgugugug,
 UAGguagaaa, GUGgucauuu, UAGgugaaag, ACUguaauuc, GCAGuacagg, UCGgugaguc,
 UAUguaggga, AUGguauguc, GUGgugugug, CUGgugaccu, AAUgugaaua, UAGgucucac,
 GAGguuuuug, UGAguaggcu, CGGgcacgua, GCAGuaaaau, CCGgugagag, UAAguugguc,
 CCGgugagcc, AAGguuguca, CUGguauuuu, GGGguauugg, AAAGucagua, UUUguaugua,
 UAAguacugc, CAGguaccaaa, GAAguucaga, AUGgugcggu, GUGgugaggu, UGAguaagcc,
 UAUguaaggg, GUGguggaaa, GAGgugauug, GGAguuugua, AAGgucacga, GUGguagagg,
 UAAguauauc, AAGgugucca, UAUgugguau, GAGguacaau, AAGguggggg, GGAguaggug, и
 UAGgugacuu.

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

[illegible]

[illegible]

осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит AGAguaggg.

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 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, hnRNP I, hnRNP K, регулирующий сплайсинг белок типа KH (KSRP), hnRNP L, LUC7L, hnRNP M, mBBP, muscleblind-подобный белок (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, белок, связывающий полипиримидиновый тракт (PTB), белок PRP (например, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), белки комплекса PRP19, RBM42, hnRNP R, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, комплекс SF3A, комплекс SF3B, SFRS10, белок Sm (такой как B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, белок SR, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, hnRNP U, snRNP U1, snRNP U11, snRNP U12, U1-70K, U1-A, U1-C, snRNP U2, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, snRNP U4, snRNP U5, snRNP U6, Upr 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, TASF1, TASF2, 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), Utp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 или PTB/hnRNP1. В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает гетерогенную рибонуклеопротеиновую частицу (hnRNP), например белок hnRNP. В некоторых вариантах осуществления белок hnRNP предусматривает A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I или C1/C2. Гены человека, кодирующие hnRNP, включают HNRNPA0, HNRNPA1, HNRNPA1L1, HNRNPA1L2, HNRNPA3, HNRNPA2B1, HNRNPAB, HNRNPB1, HNRNPC, HNRNPCL1, HNRNPD, HNRPDL, HNRNPF, HNRNPH1, HNRNPH2, HNRNPH3, HNRNPK, HNRNPL, HNRPLL, HNRNPM, HNRNPR, HNRNPU, HNRNPUL1, HNRNPUL2, HNRNPUL3 и FMR1.

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

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

приблизительно 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше, например, как определено с помощью известного в данной области техники способа, например qPCR.

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

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ изменения структуры или конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или композицией на его основе. В одном варианте осуществления изменение предусматривает обеспечение образования петли или изгиба в нуклеиновой кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления изменение предусматривает стабилизирование петли или изгиба в нуклеиновой кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления изменение предусматривает удаление петли или изгиба в нуклеиновой кислоте (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) содержит сайт сплайсинга. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) взаимодействует с азотистым основанием, рибозным или фосфатным фрагментом нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA).

В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние связаны с (например, обусловлены) событием сплайсинга, таким как нежелательное, аберрантное событие сплайсинга или событие альтернативного сплайсинга. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривают пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или воспалительное заболевание) или заболевание, отличное от пролиферативного. В одном варианте осуществления

заболевание, нарушение или состояние предусматривает неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, лизосомную болезнь, респираторное состояние, почечное заболевание или инфекционное заболевание у субъекта. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает заболевание, связанное с гаплонедостаточностью, аутосомно-рецессивное заболевание (например, с остаточной функцией) или нарушение, связанное с активацией паралога. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние предусматривает аутосомно-доминантное нарушение (например, с остаточной функцией). Такие способы включают стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или фармацевтической композиции на его основе. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на его основе.

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

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

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или предупреждению с применением соединений формулы (I), представляет собой рак. Применяемый в данном документе термин "рак" относится к злокачественному новообразованию (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Все типы видов рака, раскрытые в данном

документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Иллюстративные виды рака включают без ограничения нейрому слухового нерва; аденокарциному; рак надпочечной железы; рак анального канала; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммапатию; рак желчного протока (например, холангиокарциному); рак мочевого пузыря; рак груди (например, аденокарциному груди, папиллярную карциному груди, рак молочной железы, медуллярную карциному груди); рак головного мозга (например, менингиому, виды глиобластомы, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронха; 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 гемопоетической 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), иммунобластная 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), ангиоиммуобластная 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; иммуоцитарный 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; нейрофибромату (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 фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), холандросаркому, фибросаркому, миксосаркому); карциному слюнной 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 Крейтцфельда-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, куру или скрепи), задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная

отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение аутического спектра), болезнь телец Леви, болезнь диффузных телец Леви (DLBD), деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), прогрессирующий бульбарный паралич (PBP), псевдобульбарный паралич, спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA), первичный латеральный склероз, болезнь Пика, первичную прогрессирующую афазию, кортикобазальную деменцию, болезнь Паркинсона, синдром Дауна, множественную системную атрофию, спинальную мышечную атрофию (SMA), прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию (например, болезнь Кеннеди), постполиомиелит (PPS), спиноцеребеллярную атаксию, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PANK), дегенеративное заболевание спинного мозга/дегенеративные заболевания двигательных нейронов, нарушение верхнего двигательного нейрона, нарушение нижнего двигательного нейрона, синдром Галлервордена-Шпатца, инфаркт головного мозга, травму головного мозга, хроническую травматическую энцефалопатию, транзиторную ишемическую атаку, болезнь Литико-Бодига (амиотрофический латеральный склероз-паркинсонизм-деменция), комплекс гуам-паркинсонизм-деменция, гиппокампальный склероз, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Александера, болезнь Альперса, болезнь Краббе, нейроборрелиоз, нейросифилис, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, болезнь Баттена, синдром Коккейна, синдром Кирнса-Сейра, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера и другие трансмиссивные губчатые энцефалопатии, наследственный спастический парализ, синдром Лея, демиелинизирующие заболевания, нейрональный цереоидный 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, нейромиотонию, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, рецидивирующий полихондрит, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, васкулит, витилиго, нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопению и комплекс *Mycobacterium avium*/дефицит дендритных клеток, моноцитов, 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 желудочковую, 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 Робина, кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, болезнь Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сируса 2, синдром делеции 1p35 хромосомы, спиноцеребеллярную атаксию 47, глухоту, судорожные припадки, дистонию 9, синдром дефицита GLUT1 1 типа, синдром дефицита GLUT1 2 типа, криогидроцитоз со стоматиновой недостаточностью, базальноклеточную карциному, синдром базальноклеточного невуса, медуллобластому, соматические злокачественные новообразования головного мозга, макулярную дегенерацию, палочко-колбочковую дистрофию, болезнь Дежерина-Сотта, гипомиелинизирующую полиневропатию, синдром Русси-Леви, глаукому, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дефицит гормонов гипофиза, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром подколенного птеригия, синдром Ван дер Вуда, синдром Лойеса-Дитца, синдром Скрабана-Дирдорфа, эритроцитоз, синдром мегалоцефалия-полимикрогирия-полидактилия-гидроцефалия, умственную отсталость, синдром CINCA, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1 типа, наследственный кератоэндоцит-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 непוליпозный 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 больше 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной с аутосомно-рецессивным заболеванием с остаточной функцией. Иллюстративные аутосомно-рецессивные заболевания с остаточной функцией включают атаксию Фридрейха, болезнь Штаргардта, синдром Ашера, хороидеремию, синдром ломкой X-хромосомы, ахроматопию 3, синдром Гурлера, гемофилию В, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Гоше, X-сцепленный ретиносахизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (болезнь Санфилиппо В), дефицит DDC, буллезную эпидермолизную дистрофию, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию и одонтохондродисплазию.

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

применяют для предупреждения или лечения аутосомно-доминантного заболевания, нарушения или состояния. Аутосомно-доминантное заболевание может относиться к моногенному заболеванию, при котором мутантный ген является доминантным геном. Такие заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью продукта гена (например, уровнем продукта гена больше 0%). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной с аутосомно-доминантным заболеванием. Иллюстративные аутосомно-доминантные заболевания включают болезнь Хантингтона, хондродисплазию, дефицит антитромбина III, болезнь Жильбера, синдром Элерса-Данло, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, кишечный полипоз, наследственный эллиптоцитоз, наследственный сфероцитоз, мраморную болезнь костей, синдром Марфана, дефицит белка 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, мольные соотношения реагирующих веществ, растворителей, значения давления и т. д.), другие условия для способа также могут применяться, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых реагирующих веществ или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области посредством обычных процедур оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, традиционные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для

введения защитной группы и удаления защитной группы широко известны из уровня техники. Например, многочисленные защитные группы, а также их введение и удаление описаны в Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и источниках, цитированных в нем.

Реакционные смеси можно очищать или анализировать в соответствии с любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических методов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (например, ^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 ($\text{TMS}=0,00\text{ ppm}$) и выражены в ppm.

LC/MS Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (LC/MS) проводили на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Shim-pack XR-ODS (C18, $\text{Ø}4,6\times50\text{ мм}$, 3 мкм, 120 Å , 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=0,05% TFA в воде или CH_3CN ; или на Shimadzu-2020EV с применением колонки: Poroshell HPH-C18 (C18, $\text{Ø}4,6\times50\text{ мм}$, 3 мкм, 120 Å , 40°C), работающем в режиме ионизации ESI(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза А: вода/5 мМ NH_4HCO_3 , подвижная фаза В: CH_3CN .)

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

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

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

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

Условия 4. Shimadzu, колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент

1: от 10 В до 44 В за 8 мин.; градиент 2: от 3 В до 33 В за 6 мин.; градиент 3: от 5 В до 35 В за 8 мин.; градиент 4: от 5 В до 24 В за 8 мин.; градиент 5: от 5 В до 43 В за 6 мин.; градиент 6: удерживание 5 В в течение 2 мин., до 55 В за 6 мин.; градиент 7: от 5% В до 40% В за 8 мин.; градиент 8: от 35% В до 75% В за 8 мин.; градиент 9: от 10% В до 40% В за 8 мин.; градиент 10: от 40% В до 85% В за 10 мин.

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

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

Условия 7. Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 41% В до 63% В за 8 мин.; градиент 2: от 16% В до 40% В за 7 мин.; градиент 3: от 20% В до 50% В за 7 мин.; градиент 4: от 25% В до 55% В за 7 мин.; градиент 5: градиент от 28% до 58% за 7,2 мин.

Условия 8. Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH_3 в воде и 10 ммоль NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 25% В до 56% В за 7 мин.; градиент 2: от 22% В до 55% В за 7 мин.; градиент 3: от 35% В до 72% В за 8 мин.; градиент 4: от 25% В до 48% В за 7 мин.

Условия 9. Колонка: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент 1: от 15% В до 42% В за 7 мин.; градиент 2: от 12% В до 22% В за 7,2 мин.

Условия 10. Колонка: колонка Xselect 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% В до 35% В за 8 мин.; градиент 2: от 3% В до 3% В за 2 мин.; градиент 3: от 3% В до 43% В за 8 мин.

Условия 11. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент 1: от 5% В до 55% В за 8 мин.; градиент 2: от 5% В до 40% В за 8 мин.; градиент 3: от 15% В до 50% В за 8 мин.; градиент 4: от 5% В до 45% В за 8 мин.; градиент 5: от 5% В до 50% В за 8 мин.

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

Общая схема синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением протокола синтеза, проиллюстрированного на схеме А.

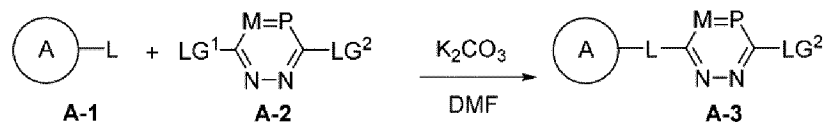
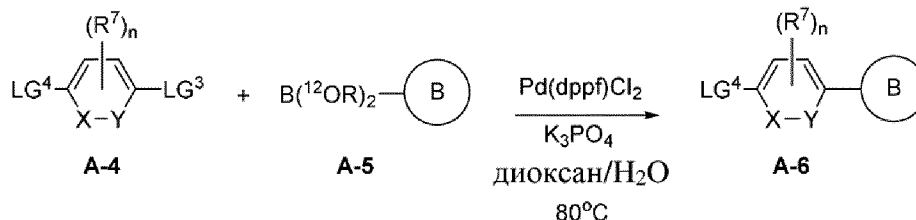
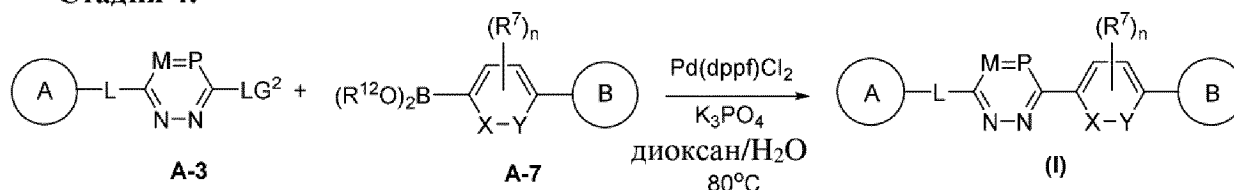
Стадия 1:**Стадия 2:****Стадия 3:****Стадия 4:**

Схема А. Иллюстративный способ получения соединения формулы (I); где А, В, L, М, Р, X, Y, R⁷ и n являются такими, как определено в данном документе; каждый из LG¹, LG², LG³ и LG⁴ независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген); и -B(OR¹²)₂ представляет собой сложный бороновый эфир (например, Bpin), где каждый R¹² может представлять собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆гетероалкил, арил или гетероарил; или две группы R¹² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл или гетероарил.

Иллюстративный способ получения соединения формулы (I) представлен на схеме А. На данной схеме А-3 получают на стадии 1 путем инкубирования А-1 с А-2 в присутствии основания, например карбоната калия (K₂CO₃) или гидроксида натрия (NaH), в N, N-диметилформамиде (DMF) или другом подходящем реагенте. В некоторых случаях А-3 получают путем нагревания реакционной смеси до подходящей температуры, например 100°C. На стадии 2 А-6 получают путем инкубирования А-4 с А-5. Стадию 2 можно осуществлять в присутствии дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен)палладия(II) (Pd(dppf)Cl₂) и фосфата трикалия (K₃PO₄) или подобного реагента, например карбоната калия (K₂CO₃). Также можно применять альтернативные Pd(dppf)Cl₂ катализаторы, такие как подходящий палладиевый катализатор (например, катализатор, подходящий для реакции Сузуки), например тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (Pd(PPh₃)₄). Реакцию сочетания А-4 и А-5 можно осуществлять в смеси диоксана и воды или подобном растворителе или смеси и нагревать до 80°C или температуры, достаточной

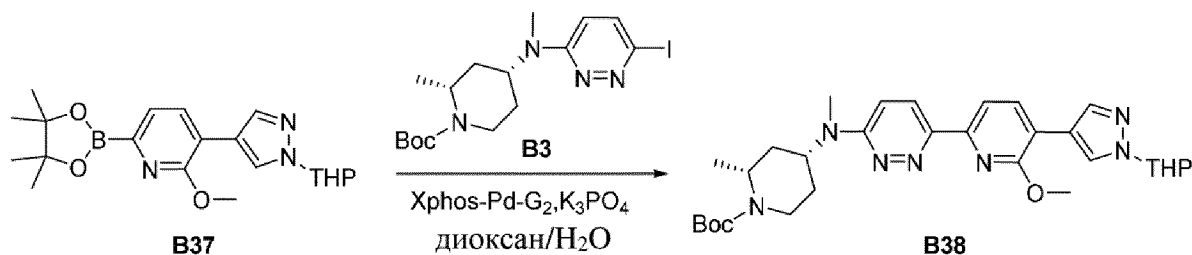
для обеспечения получения А-6, например 100°C.

На стадии 3 А-7 получают путем инкубирования А-6 с реагентом, подходящим для обеспечения замены LG⁴ на группу, представляющую собой сложный бороновый эфир, такую как (R¹²O)₂B-B(OR¹²)₂ (например, бис(пинаcolato)дибор (B₂pin₂)). Также можно применять другие традиционные реагенты для встраивания групп, представляющих собой сложный бороновый эфир (например, пинаколборан). Эта реакция может включать применение трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂(dba)₃) и ацетата калия (KOAc) или подходящей альтернативы, например фосфата трикалия (K₃PO₄). Стадию 3 также можно осуществлять с применением альтернативного Pd₂(dba)₃ катализатора, такого как другой палладиевый катализатор, например [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (Pd(dtbpf)Cl₂) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию можно проводить в диоксане или подобном растворителе при 100°C или температуре, достаточной для обеспечения получения фрагмента А-7, например 80°C, 90°C, 110°C или 120°C. Реакцию можно проводить в микроволновом реакторе.

На стадии 4 А-3 и А-7 вводят в реакцию сочетания с обеспечением получения соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно проводить в присутствии Pd(dppf)Cl₂ и K₃PO₄ или подобного реагента, например карбоната трикалия (K₃PO₄). Как и на стадии 2, можно применять альтернативные Pd(dppf)Cl₂ катализаторы, такие как любой подходящий палладиевый катализатор, например тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (Pd(PPh₃)₄) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию на стадии 4 проводят в диоксане или смеси диоксана и воды или других подходящих растворителях и смесь нагревают до 80°C или температуры, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I) или предшественника соединения формулы (I) с одной или несколькими защитными группами, например 100°C. Соединения формулы (I) можно очищать с применением стандартных методик и получать их характеристики с применением любого способа, известного из уровня техники, такого как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или масс-спектрометрия (MS).

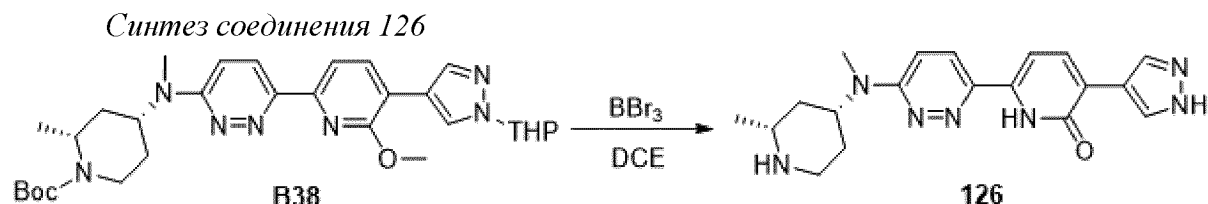
Пример 1. Синтез соединения 126

Синтез промежуточного соединения В38



2-Метокси-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (В37; 500,0 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.), трет-

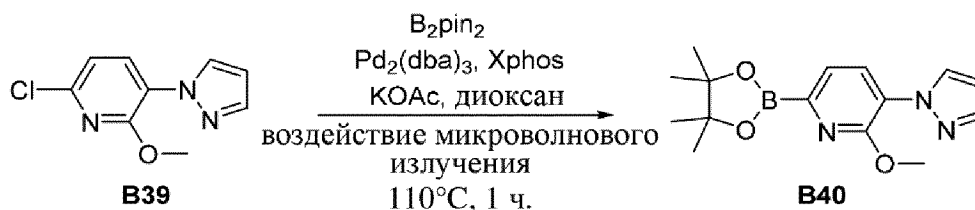
бутил-(2R,4R)-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B3; 855,7 мг, 1,98 ммоль, 1,20 экв.), диоксан (16 мл), K_3PO_4 (875,3 мг, 4,12 ммоль, 2,50 экв.), H_2O (4 мл) и хлорид XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амин (64,9 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.) добавляли во флакон объемом 40 мл и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (2 мл) и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (60%) с получением *трет*-бутил-(2R,4R)-4-[(6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B38; 530 мг) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 564 [M+H]⁺.



3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл продували и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(2R,4R)-4-[(6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B38; 380,0 мг, 0,67 ммоль, 1 экв.), дихлорэтан (50 мл) и трибромид бора (1851,0 мг, 7,39 ммоль, 11 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 6 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали с помощью бани со смесью вода/лед и гасили путем добавления метанола. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и pH раствора регулировали до 8 с применением насыщенного водного $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 3) с получением 6-(6-[метил[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]амино]пиридазин-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиридин-2-она (соединение 126; 33,3 мг) в виде твердого вещества. LC MS (ES, масса/заряд): 366 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 5H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,31 (q, J=11,4 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H).

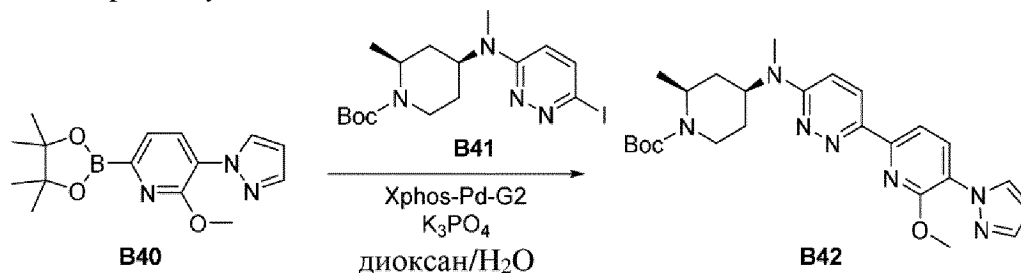
Пример 2. Синтез соединения 128

Синтез промежуточного соединения B40



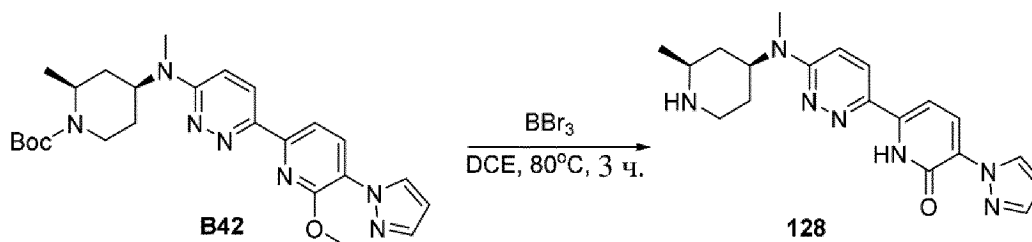
Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(пиразол-1-ил)пиридина (B39; 650,0 мг, 3,101 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (945,09 мг, 3,721 ммоль, 1,2 экв.), KOAc (912,93 мг, 9,302 ммоль, 3,0 экв.), XPhos (147,82 мг, 0,31 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (283,94 мг, 0,310 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 110°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 0°C . Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3) и полученную смесь промывали насыщенным NaCl (20 мл), затем высушивали с помощью Na_2SO_4 . Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1) с получением 2-метокси-3-(пиразол-1-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (B40; 600 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B42



Смесь 2-метокси-3-(пиразолидин-1-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиперидина (B40; 650,0 мг, 2,088 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-(2S,4S)-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B41; 1083,44 мг, 2,506 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1329,95 мг, 6,265 ммоль, 3,0 экв.) и XPhos-Pd-G2 (164,16 мг, 0,209 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (15 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота в сосуде для отбора проб объемом 40 мл. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 0°C и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Полученную смесь промывали насыщенным NaCl (20 мл) и высушивали с помощью Na_2SO_4 . Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (4:1) с получением *трет*-бутил-(2S,4S)-4-[(6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B42; 300 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

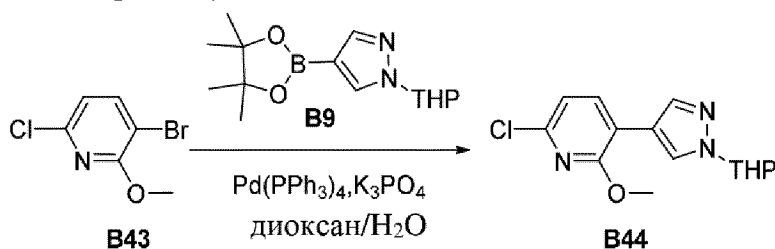
Синтез соединения 128



Смесь *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-4-([6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил](метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B42; 300,0 мг, 0,626 ммоль, 1 экв.) и трибромида бора (1567,12 мг, 6,255 ммоль, 10 экв.) в дихлорэтане (10 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота в сосуде для отбора проб объемом 40 мл. Затем pH смеси регулировали до 7-8 с применением насыщенного NaHCO₃. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 3) с получением 6-(6-[метил[(2*S*,4*S*)-2-метилпиперидин-4-ил]амино]пиридазин-3-ил)-3-(пиразол-1-ил)-1*H*-пиридин-2-она (соединение 128; 1,5 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*) 366 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,04 (s, 0H), 3,00 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 1,63 (d, J=15,7 Гц, 3H), 1,35 (d, J=11,8 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 3H).

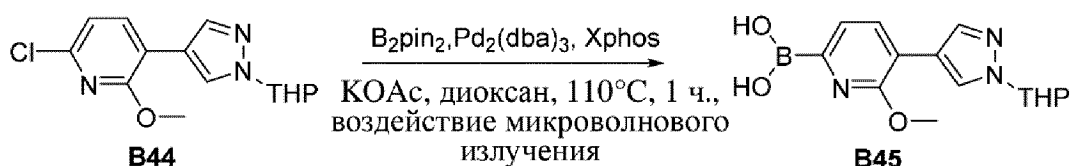
Пример 3. Синтез соединения 129

Синтез промежуточного соединения B44



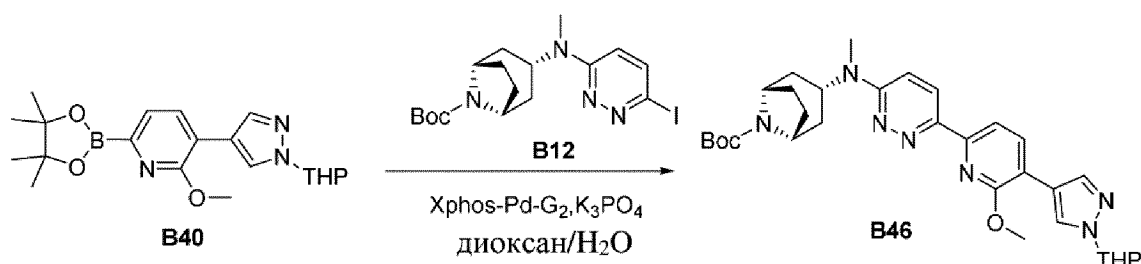
3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл продували и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридин (B43; 2 г, 8,99 ммоль, 1 экв.), диоксан (80 мл), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (B9; 3,0 г, 10,79 ммоль, 1,20 экв.), K₃PO₄ (5,7 г, 26,97 ммоль, 3 экв.), H₂O (20 мл) и Pd(PPh₃)₄ (519,4 мг, 0,45 ммоль, 0,05 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 100°C. Затем реакцию гасили путем добавления смеси вода/лед (50 мл) и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (20%) с получением 6-хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (B44; 2,3 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 294 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B45



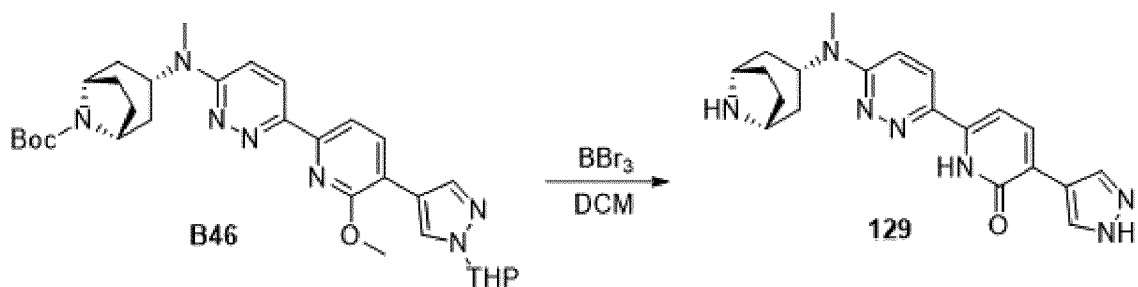
6-Хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин (B44; 1 г, 3,40 ммоль, 1 экв.), $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1,6 г, 0,01 ммоль, 1,8 экв.), KOAc (1 г, 0,01 ммоль, 3 экв.), XPhos (0,49 г, 0,001 ммоль, 0,3 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (0,28 г, 0,08 экв.) и диоксан (12 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки объемом 30 мл и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 110°C в микроволновом реакторе. Затем смесь фильтровали и полученный неочищенный продукт непосредственно добавляли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES, масса/заряд): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B46



2-Метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (B40; 500 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B12; 879,5 мг, 1,98 ммоль, 1,2 экв.), диоксан (16 мл), K_3PO_4 (875,3 мг, 4,12 ммоль, 2,5 экв.), H_2O (4 мл) и хлорид XPhos-палладий(II)-бифенил-2-амин (64,5 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.) помещали во флакон объемом 40 мл и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C . Затем реакцию гасили путем добавления смеси вода/лед (2 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (50 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (3:2) с получением *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B46; 380 мг) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 129



3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл продували и выдерживали в атмосфере азота, и в колбу добавляли *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B46; 410,0 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), дихлорэтан (60 мл) и трибромид бора (713,6 мг, 2,85 ммоль, 10 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 80°C. Затем реакцию смесь охлаждали с помощью бани со смесью вода/лед и гасили путем добавления метанола. pH раствора регулировали до 8 с применением насыщенного водного NaHCO₃, и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 4) с получением 6-[6-[(1R,3S,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиридин-2-она (соединение 129; 5,6 мг) в виде твердого вещества. LC MS (ES, масса/заряд): 378 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,48 (s, 18H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,73 (s, 5H), 1,53 (s, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,84 (s, 1H).

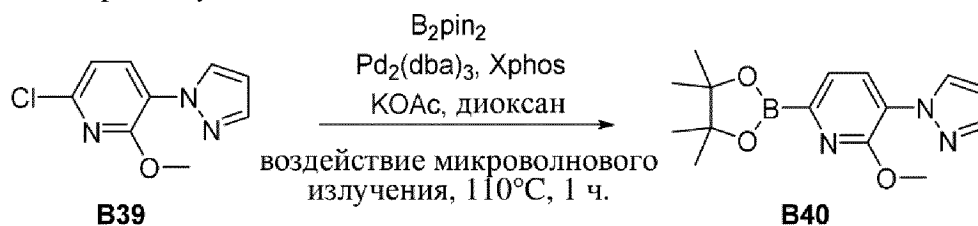
Пример 4. Синтез соединения 130

Синтез промежуточного соединения B39



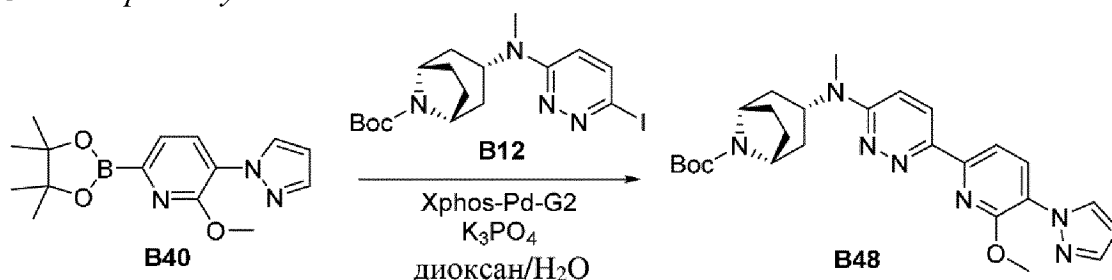
Смесь пиразола (2,18 г, 32,019 ммоль, 2 экв.), [Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ (0,74 г, 1,601 ммоль, 0,1 экв.) и пиридина нагревали до 35°C в течение 30 мин., затем медленно добавляли 6-хлор-2-метоксипиридин-3-илбороновую кислоту (B47; 3,0 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) и диметилформамид (100 мл) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (2:1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(пиразол-1-ил)пиридина (B39; 450 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 210 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B40



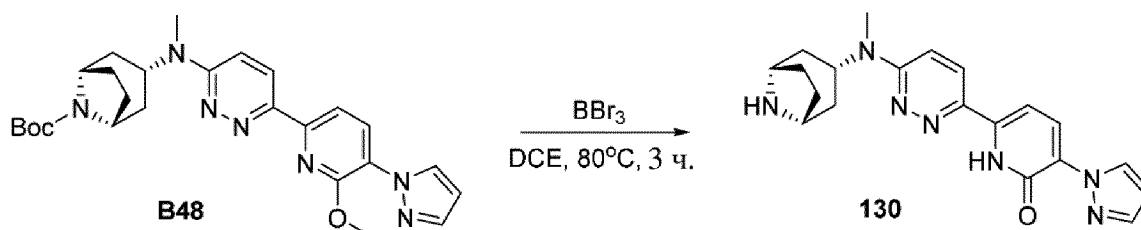
Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(пиразол-1-ил)пиридина (B39; 500,0 мг, 2,385 ммоль, 1 экв.), B_2Pin_2 (1211,66 мг, 4,770 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (123,44 мг, 0,119 ммоль, 0,05 экв.), XPhos (113,7 мг, 0,239 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (702,25 мг, 7,155 ммоль, 3 экв.) и диоксана (15 мл) в пробирке для микроволновой обработки объемом 30 мл перемешивали в течение 1 ч. при 110°C в атмосфере азота при воздействии микроволнового излучения. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метокси-3-(пиразол-1-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (B40; 600 мг, 83,53%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 302 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B48



Смесь 2-метокси-3-(пиразол-1-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (B40; 450,0 мг, 1,494 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B12; 796,72 мг, 1,793 ммоль, 1,2 экв.), XPhos-Pd-G2 (117,45 мг, 0,149 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (951,55 мг, 4,483 ммоль, 3,0 экв.), диоксана (12 мл) и H_2O (3 мл) в сосуде для отбора проб объемом 40 мл перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота. Затем реакцию гасили с помощью H_2O (20 мл) при 0°C и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), затем промывали с помощью насыщенного NaCl (20 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1) с получением *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B48; 310 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 492 [M+H]⁺.

Синтез соединения 130



Смесь *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B48; 250,0 мг, 0,631 ммоль, 1 экв.), трибромида бора (1274,01 мг, 6,306 ммоль, 10 экв.) и дихлорэтана (10 мл) в сосуде для отбора проб объемом 40 мл перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в

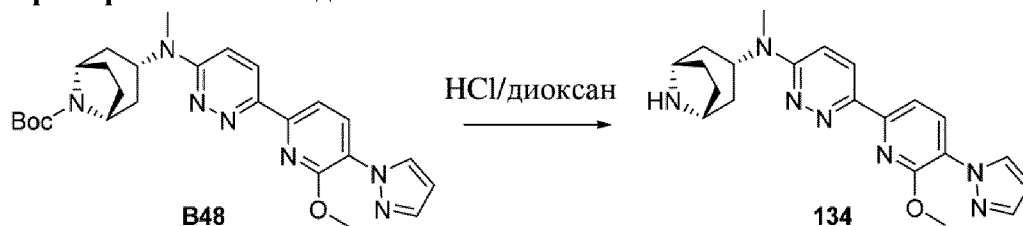
атмосфере азота. Затем pH смеси регулировали до pH 7-8 с помощью насыщенного NaHCO_3 . Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[6-[(1R,3S,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил]-3-(пиразол-1-ил)-1H-пиридин-2-она (соединение 130; 25, 3 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 378[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (t, J=2,1 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,85 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,57 (s, 2H).

Пример 5. Синтез соединения 133



Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B46 из примера 17; 120 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.), диоксан (2 мл) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл), а затем небольшое количество метанола. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 3) с получением (1R,3S,5S)-N-[6-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил]-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (соединение 133; 43,3 мг) в виде твердого вещества. LC MS (ES, масса/заряд): 392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,24-8,12 (m, 4H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,79 (td, J=13,2, 12,6, 3,7 Гц, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,58-1,49 (m, 2H).

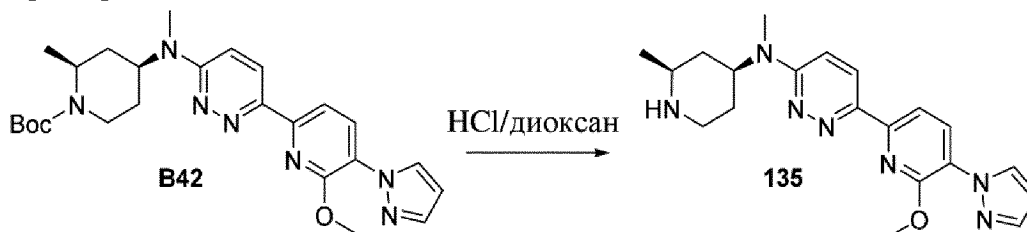
Пример 6. Синтез соединения 134



1-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл продували и выдерживали в атмосфере азота. Затем в колбу добавляли трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (B48 из примера 18; 50 мг), диоксан (1 мл), HCl в диоксане (1 мл) и MeOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. в атмосфере азота. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 1) с получением (1R,3S,5S)-N-[6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил]-N-метил-8-

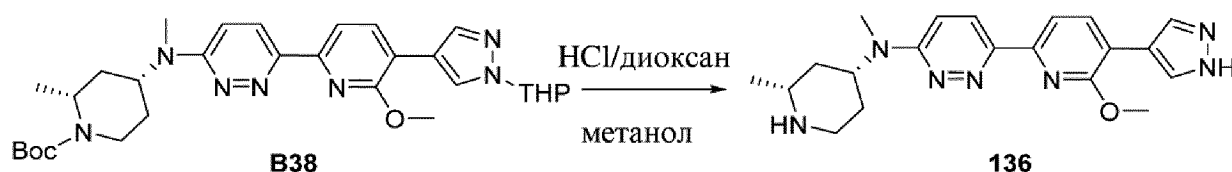
азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (соединение 134; 6,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392[M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 6H), 1,56 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,15 (s).

Пример 7. Синтез соединения 135



Смесь *трет*-бутил-(2S,4S)-4-((6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (B42 из примера 16; 100 мг), диоксана (2 мл) и HCl в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 0°C в атмосфере азота в 3-горлом сосуде объемом 50 мл. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и метанол (1 мл) добавляли в остаток. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1) с получением 6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]пиридазин-3-амин (соединение 135; 22,7 мг) в виде твердого вещества. **LC MS** (ES, *масса/заряд*): 380[M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,56 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 1,64 (qd, J=11,4, 10,8, 4,0 Гц, 2H), 1,33 (q, J=11,6 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 8. Синтез соединения 136

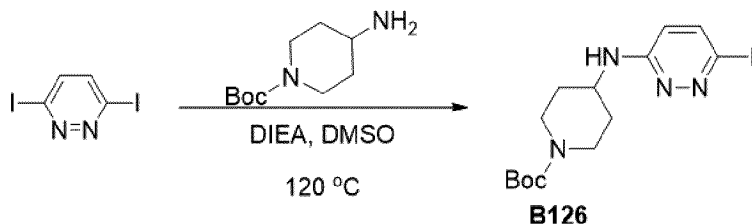


трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-[6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (B38 из примера 15; 140 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), диоксан (2 мл) и HCl в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли во флакон объемом 40 мл с последующим добавлением небольшого количества метанола. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 1) с получением 6-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]пиридазин-3-амин (соединение 136; 21,9 мг) в виде твердого вещества. **LC-MS** (ES, *масса/заряд*): 380 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,19 (t, J=8,9 Гц, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,67

(s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,06 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,77-2,64 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,40-1,22 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 3H).

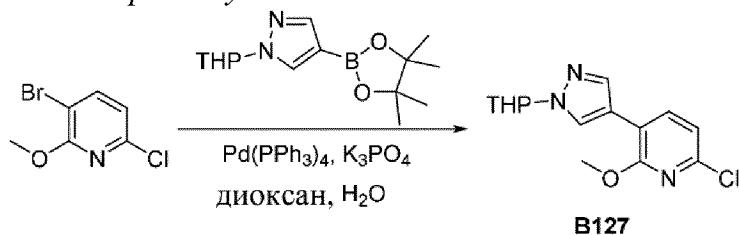
Пример 9. Синтез соединения 256

Синтез промежуточного соединения B126



Смесь 3,6-дйодпиридазина (2,00 г, 6,026 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,45 г, 7,231 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (2,34 г, 18,078 ммоль, 3 экв.) в DMSO (20 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 120°C. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем ее разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-100%) с получением трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 24,63%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 405 [M+H]⁺

Синтез промежуточного соединения B127



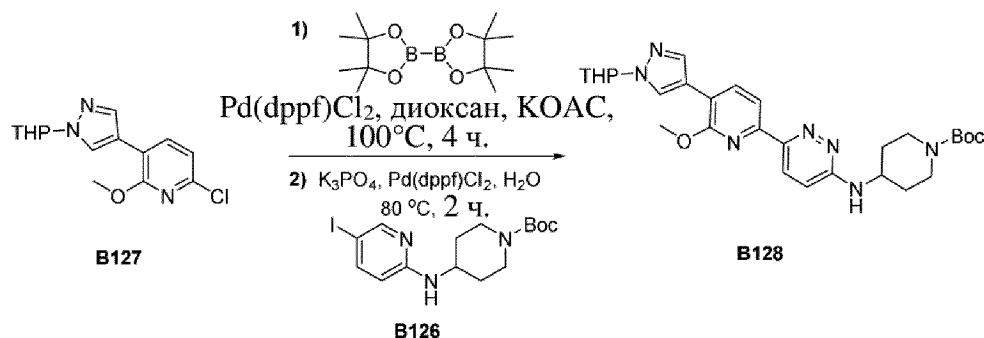
Смесь 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (2,50 г, 11,237 ммоль, 1,00 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (3,75 г, 13,484 ммоль, 1,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (6,49 г, 5,619 ммоль, 0,5 экв.) и K₃PO₄ (7,16 г, 33,711 ммоль, 3 экв.) в смеси диоксана (25 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-20%) с получением 6-хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (3,00 г, 90,88%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 294 [M+H]⁺.

Синтез

промежуточного

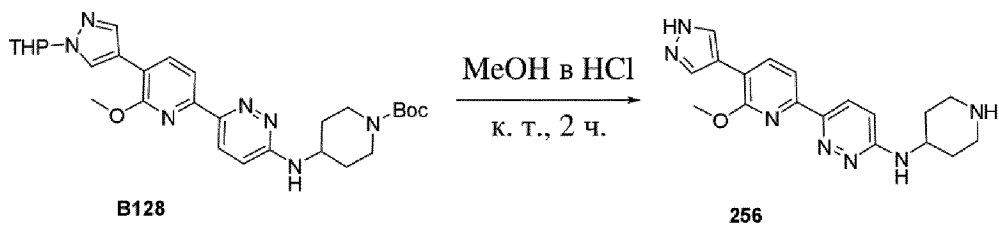
соединения

B128



Смесь 6-хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (120 мг, 0,409 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дидбора (124 мг, 0,491 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (149 мг, 0,204 ммоль, 0,5 экв.) и KOAc (120 мг, 1,227 ммоль, 3 экв.) в диоксане (2,40 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (173 мг, 0,429 ммоль, 1 экв.), K_3PO_4 (315 мг, 1,485 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (36 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[(6-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 52,24%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$

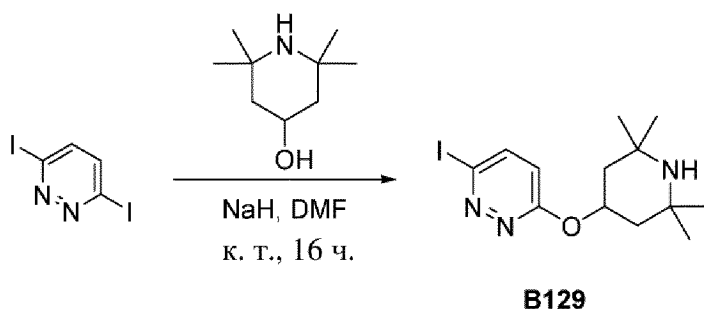
Синтез соединения 256



Смесь 3-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (85 мг, 0,173 ммоль, 1,00 экв.) и HCl в метаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ при 5°C , затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 1) с получением 3-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (7,5 мг, 12,35%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13 (m, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,19-8,08 (m, 4H), 7,95 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 2,98 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,58 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,95 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,34 (q, $J=11,0, 10,5$ Гц, 2H).

Пример 10. Синтез соединения 244

Синтез промежуточного соединения B129



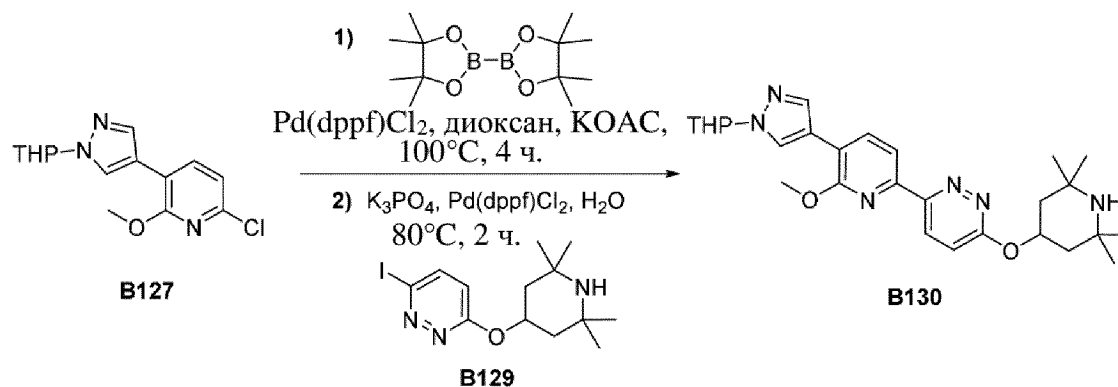
В перемешиваемую смесь 3,6-дийодпиридазина (3,00 г, 9,0 ммоль, 1 экв.) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола (1,71 г, 10,8 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (30 мл) порциями добавляли NaH (0,72 г, 18 ммоль, 2 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали 16 ч. при комнатной температуре, затем гасили с помощью смеси вода/лед (100 мл) при 0-5°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EtOAc/PE (0-100%) с получением 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (2,00 г, 61,25%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 362 [M+H]⁺.

Синтез

промежуточного

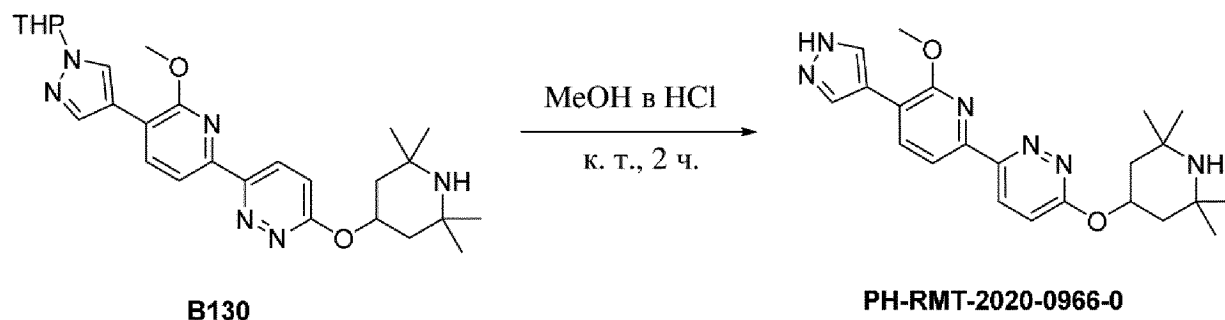
соединения

B130



Смесь 6-хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (120 мг, 0,409 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (124 мг, 0,491 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (149 мг, 0,204 ммоль, 0,5 экв.) и KOAc (120 мг, 1,227 ммоль, 3 экв.) в диоксане (2,4 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин (155 мг, 0,429 ммоль, 1 экв.), K₃PO₄ (315 мг, 1,485 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) в H₂O (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10:1) с получением 3-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (85 мг, 40,23%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 493 [M+H]⁺.

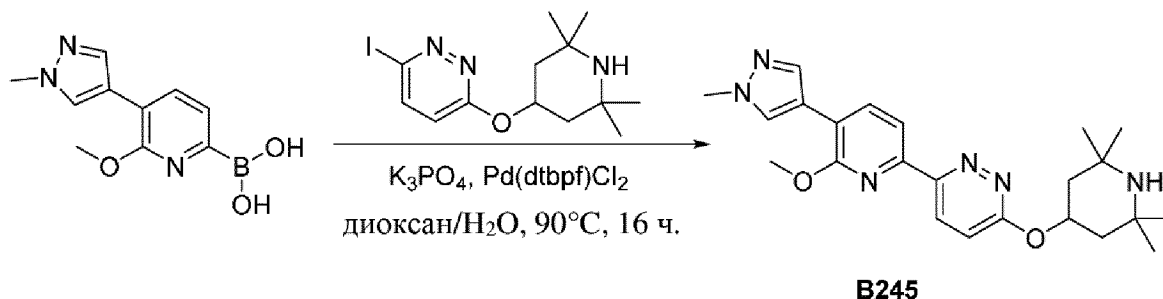
Синтез соединения 244



Смесь 3-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (85 мг, 0,173 ммоль, 1,00 экв.) и HCl в метаноле (0,85 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при 5°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 1) с получением 3-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (27 мг, 38,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 409[M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,45 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Гц, 3H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,73 (tt, J=11,2, 4,1 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,25 (s, 8H), 1,12 (s, 6H).

Пример 11. Синтез соединения 245

Синтез соединения 245

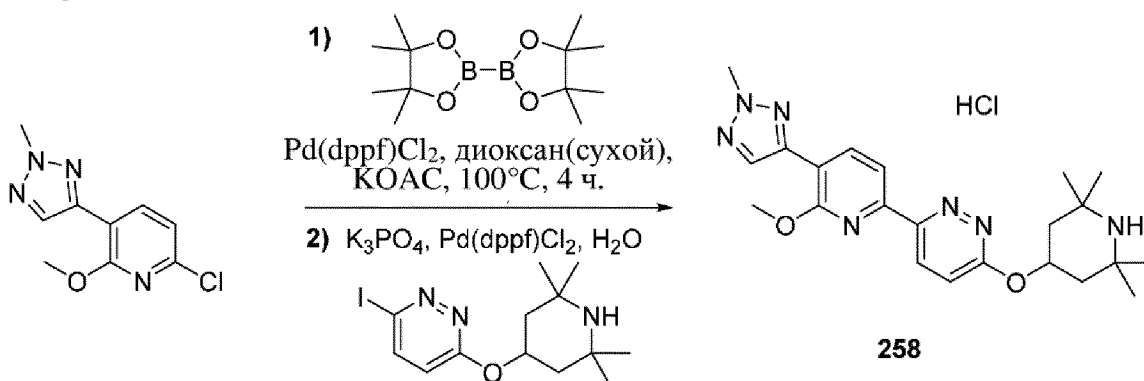


Смесь 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,343 ммоль, 1,00 экв.), 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (124 мг, 0,343 ммоль, 1,0 экв.), (фосфоперокси)калия; дикалия (219 мг, 1,029 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (22 мг, 0,034 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-10%) с последующей препаративной HPLC (условие 8, градиент 1) с получением 3-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (38,1 мг, 26,27%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 423 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,29 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,79-5,67

(m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,10 (dd, J=11,9, 4,0 Гц, 2H), 1,37 (s, 1H), 1,29 (d, J=11,5 Гц, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Пример 12. Синтез соединения 258

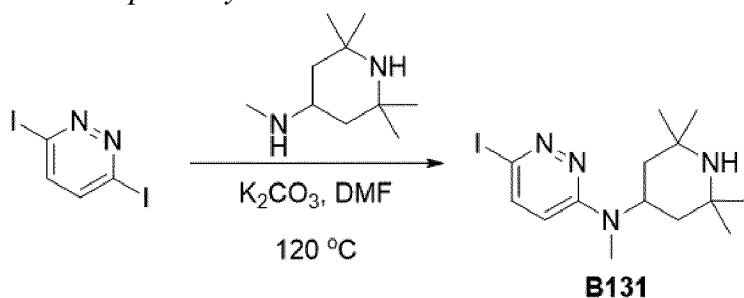
Синтез соединения 258



Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (85 мг, 0,378 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5-триметил-2-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (102 мг, 0,454 ммоль, 1,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (43 мг, 0,038 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (111 мг, 1,134 ммоль, 3 экв.) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-4-[(5-бромпиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (137 мг, 0,385 ммоль, 1 экв.), K₃PO₄ (315 мг, 1,485 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-10%) с последующей препаративной HPLC (условие 9, градиент 1) с получением 3-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (20 мг, 23,85%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 424 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J=12,1 Гц, 1H), 8,59-8,49 (m, 2H), 8,42 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 7,40 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,78 (tt, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,34 (dd, J=13,1, 4,1 Гц, 2H), 1,86 (t, J=11,9 Гц, 2H), 1,54 (d, J=7,8 Гц, 12H).

Пример 13. Синтез соединения 246

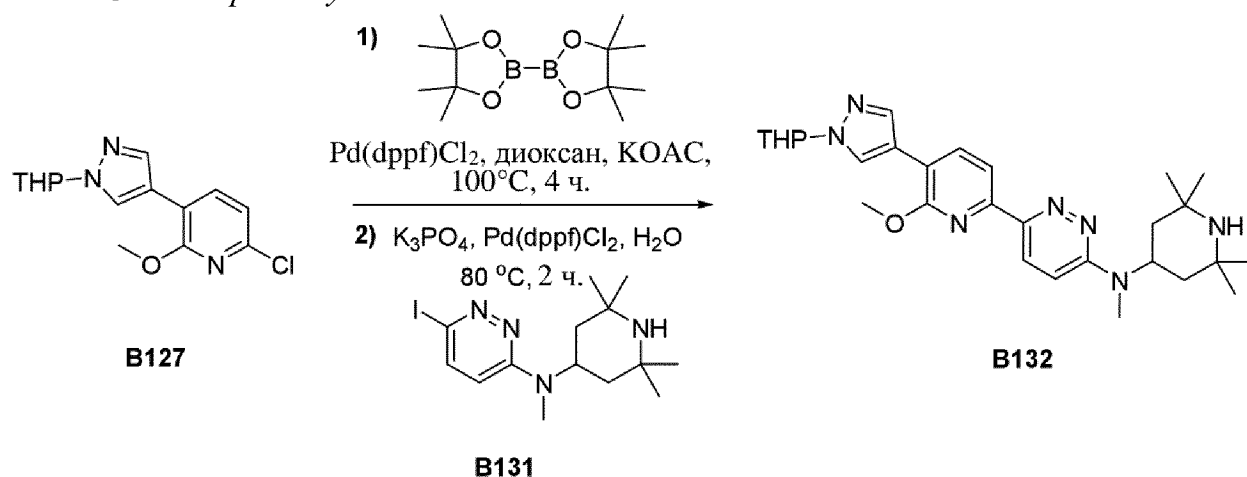
Синтез промежуточного соединения B131



Смесь 3,6-дийодпиридазина (3,00 г, 9,039 ммоль, 1,00 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (1,85 г, 10,847 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (3,75 г, 27,117

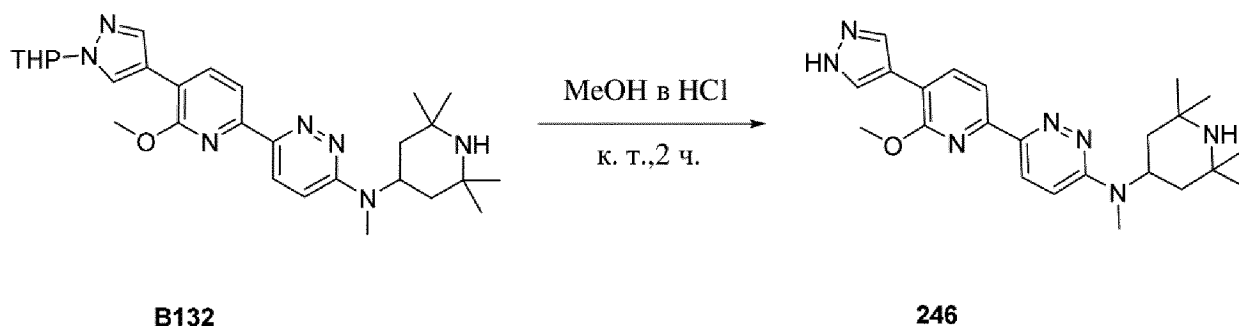
ммоль, 3 экв.) в DMF (30 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1/1) с получением 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (1,60 г, 47,29%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):375 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B132



Смесь 6-хлор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (120 мг, 0,409 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (124 мг, 0,491 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (149 мг, 0,204 ммоль, 0,5 экв.) и KOAc (120 мг, 1,227 ммоль, 3 экв.) в диоксане (2,4 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (185 мг, 0,495 ммоль, 1 экв.), K₃PO₄ (315 мг, 1,485 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10/1) с получением 6-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 79,93%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):506 [M+H]⁺.

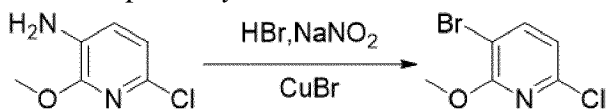
Синтез соединения 246



Раствор 6-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (100 мг, 0,198 ммоль, 1,00 экв.) в 4 М НСl в метаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при 0-5°C, затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 2) с получением 6-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (30,7 мг, 36,83%) в виде белого твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,20 (dd, $J=23,3, 8,7$ Гц, 3H), 8,02 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (dd, $J=12,0, 3,6$ Гц, 2H), 1,44 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

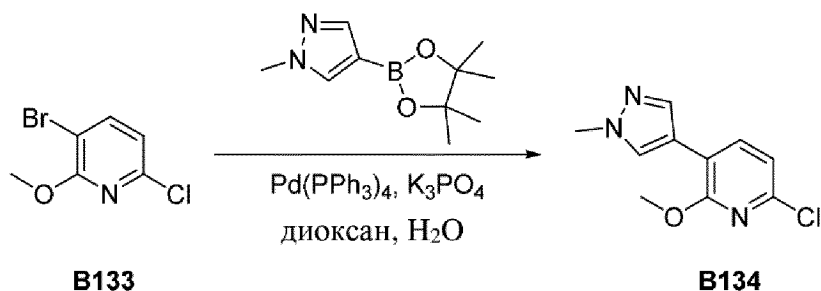
Пример 14. Синтез соединения 247

Синтез промежуточного соединения B133



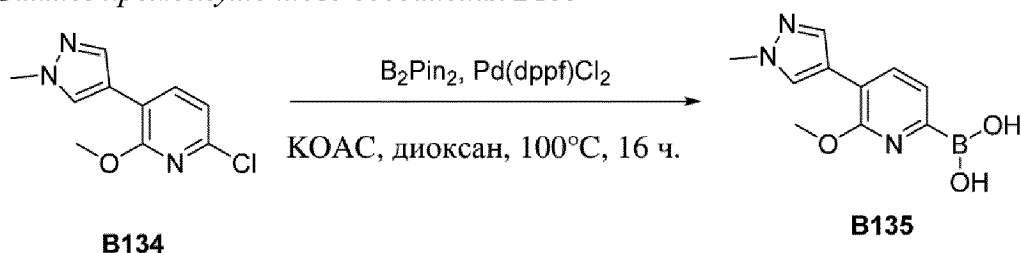
В перемешиваемую смесь 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амин (10,00 г, 63 ммоль, 1 экв.) и 40% НВг в воде (100 мл) по каплям добавляли NaNO_2 (4,57 г, 66 ммоль, 1,05 экв.) в воде (20 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0-5°C. В реакционную смесь порциями добавляли бромид меди(I) (10,85 г, 75 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА/РЕ (0-50%) с получением 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (13,00 г, 92,67%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B134



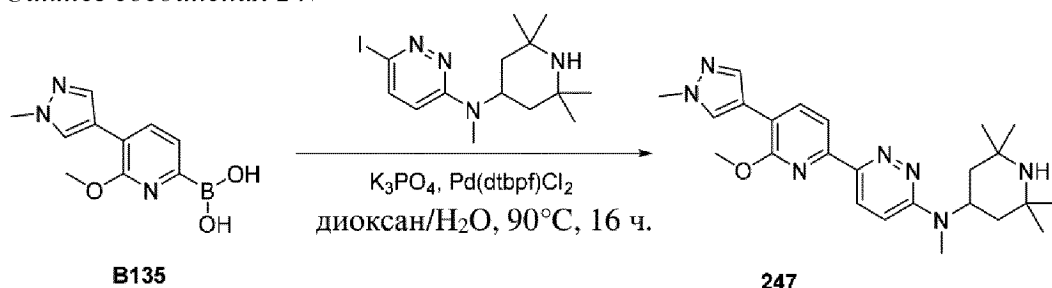
К смеси 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (2,50 г, 11,237 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,81 г, 13,484 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляли K₃PO₄ (7,16 г, 33,711 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,65 г, 0,562 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3/1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиридина (2,00 г, 79,57%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 224,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B135



Раствор 6-хлор-2-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиридина (700 мг, 3,130 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (1192 мг, 4,695 ммоль, 1,5 экв.), ацетата калия (921 мг, 9,390 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (229 мг, 0,313 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (14 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-100%) с получением 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (350 мг, 47,99%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 234,2 [M+H]⁺.

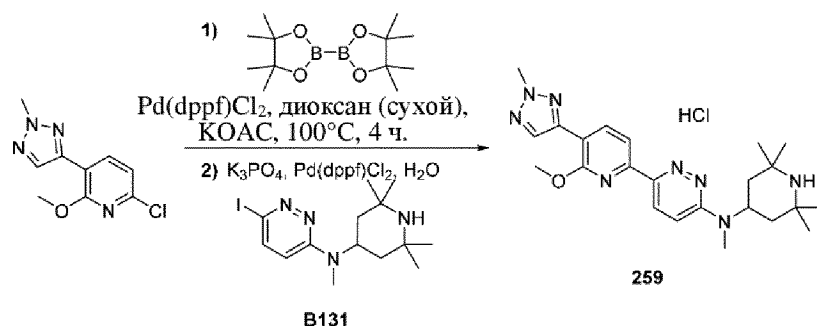
Синтез соединения 247



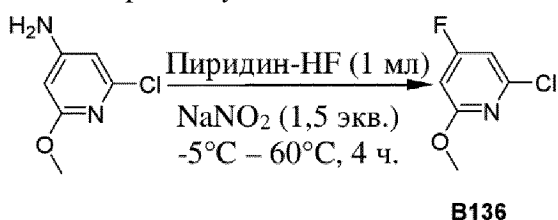
Раствор 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,343 ммоль, 1,00 экв.), 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (128 мг, 0,343 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (22 мг, 0,034 ммоль, 0,1 экв.) и (фосфоперокси)калия; дикалия (219 мг, 1,029 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в атмосфере азота, затем концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-10%) с последующей препаративной HPLC (условие 8, градиент 2) с получением 6-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (77,1 мг, 51,56%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 436,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25-8,19 (m, 2H), 8,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,14 (Brs, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (dd, J=12,1, 3,6 Гц, 2H), 1,44 (t, J=12,0 Гц, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Пример 15. Синтез соединения 259

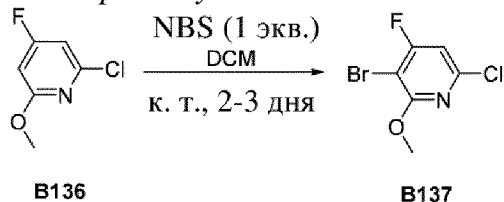
Синтез соединения 259



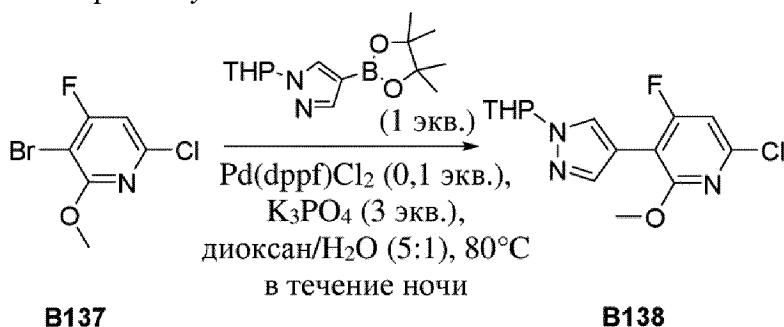
Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (85 мг, 0,378 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5-триметил-2-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (102 мг, 0,454 ммоль, 1,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (43 мг, 0,038 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (111 мг, 1,134 ммоль, 3 экв.) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (141 мг, 0,376 ммоль, 1,1 экв.), K₃PO₄ (315 мг, 1,485 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-10%) с последующей препаративной HPLC (условие 9, градиент 1) с получением 6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-(2,2,6-триметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (50 мг, 46,15%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 437 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30 (d, J=12,0 Гц, 1H), 8,46-8,39 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,07 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,56 (s, 12H).

Пример 16. Синтез соединения 268*Синтез промежуточного соединения B136*

В сосуд с фторидом добавляли 2-хлор-6-метоксипиридин-4-амин (1,5 г, 9,458 ммоль, 1,00 экв.) и HF-пиридин (15 мл, 166,488 ммоль, 17,60 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при -5°C. В реакционную смесь добавляли NaNO₂ (0,98 г, 14,187 ммоль, 1,5 экв.) при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -5°C, затем в течение 1,5 ч. при 60°C. Реакционную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки **LCMS** (ES, масса/заряд): 162 [M+H]⁺

Синтез промежуточного соединения B137

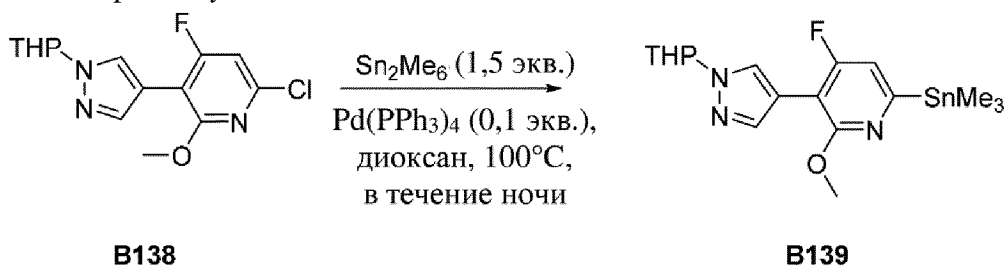
В реакционную смесь из синтеза B136 добавляли NBS (1,65 г, 9,284 ммоль, 1 экв.) и DCM (150 мл, 2359,507 ммоль, 254,13 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре, затем повышали основность до pH 7 с помощью NaHCO₃, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-6-хлор-4-фтор-2-метоксипиридина (1,1 г, 24,64%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B138

3-Бром-6-хлор-4-фтор-2-метоксипиридин (900 мг, 1,946 ммоль, 1,00 экв.) и K₃PO₄ (1239,38 мг, 5,838 ммоль, 3 экв.) объединяли в воде (4 мл, 222,033 ммоль, 114,08 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали

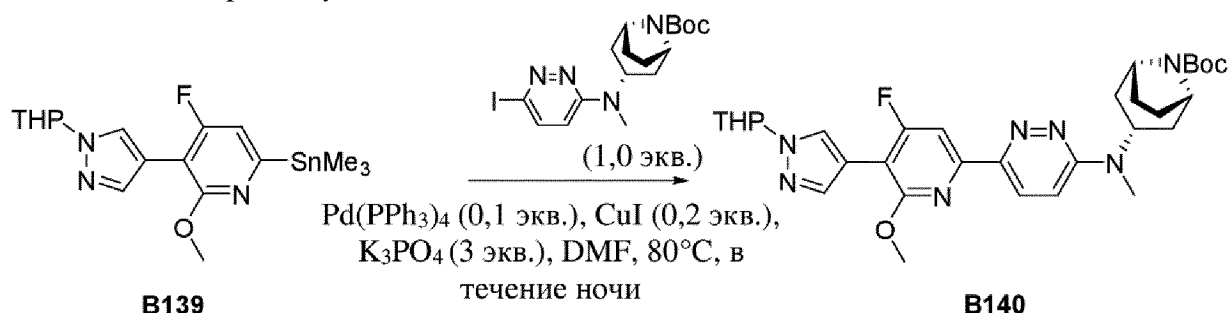
этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×40 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (4:1) с последующей препаративной HPLC (условие 4, градиент 8) с получением 6-хлор-4-фтор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридинкалия (93 мг, 13,62%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B139



6-Хлор-4-фтор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин (90 мг, 0,289 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдиистаннан (189,17 мг, 0,578 ммоль, 2 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (33,36 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (10 мл, 118,041 ммоль, 408,87 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили путем добавления смеси вода/KF (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридина (105 мг, 53,71%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

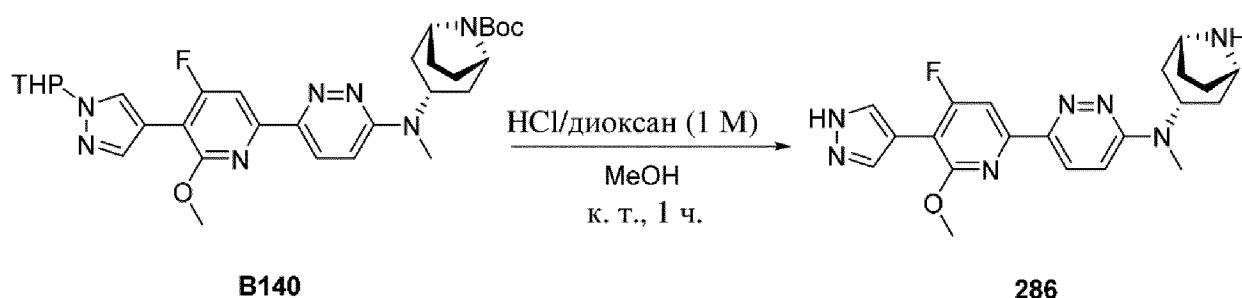
Синтез промежуточного соединения B140



4-Фтор-2-метокси-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридин (85 мг, 0,193 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил(экзо)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (128,72 мг, 0,289 ммоль, 1,5 экв.), (фосфоперокси)калий; дикалий (122,99 мг, 0,579 ммоль, 3 экв.), йодид меди(I) (7,36 мг, 0,039 ммоль, 0,2 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (22,32 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) и диметилформамид (8 мл, 109,447 ммоль, 566,68 экв.) объединяли при комнатной

температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали частично насыщенным солевым раствором (3×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил(экзо)-3-[(6-{4-фтор-6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 43,61%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 594 [M+H]⁺

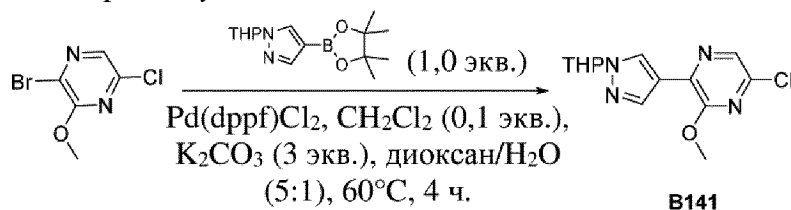
Синтез соединения 268



Смесь трет-бутил(экзо)-3-[(6-{4-фтор-6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,084 ммоль, 1,00 экв.), HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (2 мл) и MeOH (2 мл, 49,398 ммоль, 586,55 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 7) с получением (экзо)-N-{6-[4-фтор-6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (9,3 мг, 26,46%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 410 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,19 (d, J=9,7 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,87 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,78 (d, J=23,8 Гц, 6H), 1,59-1,51 (m, 2H).

Пример 17. Синтез соединения 260

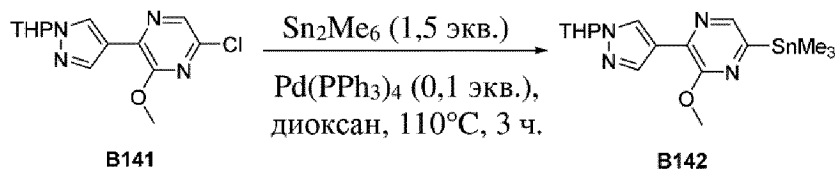
Синтез промежуточного соединения B141



В раствор 2-бром-5-хлор-3-метоксипиридина (1,00 г, 4,47 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (1,24 г, 4,47 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли K₂CO₃ (1,86 г, 13,42 ммоль, 3,00 экв.)

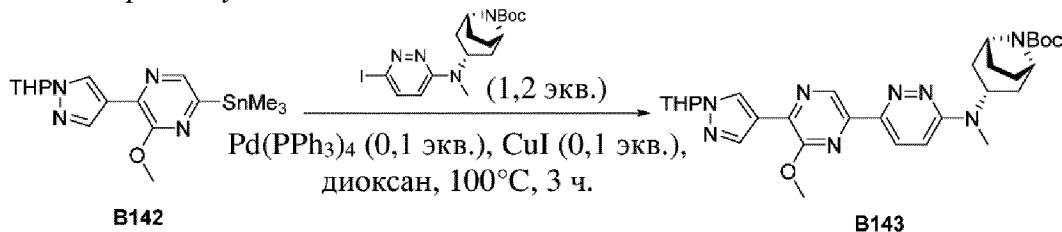
и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,36 г, 0,45 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение ночи при 60°C в атмосфере азота реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением 5-хлор-3-метокси-2-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиразина (1,05 г, 74,83%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 295 [M+H]⁺

Синтез промежуточного соединения В142



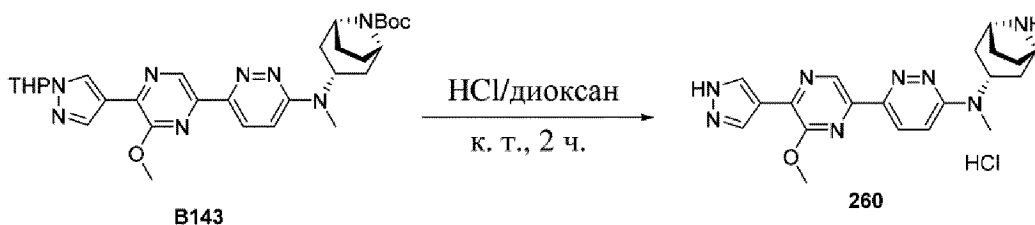
Смесь 5-хлор-3-метокси-2-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиразина (200,00 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), Sn_2Me_6 (333,48 мг, 1,02 ммоль, 1,50 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (78,41 мг, 0,07 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили путем добавления 10% KF (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метокси-2-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-5-(триметилстаннил)пиразина (229,0 мг, 79,7%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез промежуточного соединения В143



Смесь 3-метокси-2-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-5-(триметилстаннил)пиразина (50,00 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (63,01 мг, 0,142 ммоль, 1,20 экв.), Pd(PPh₃)₄ (13,66 мг, 0,012 ммоль, 0,10 экв.) и CuI (2,25 мг, 0,012 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде; градиент от 20% до 70% за 20 мин.; детектор: УФ, 254 нм) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиразин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15 мг, 22,0%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 577 [M+H]⁺.

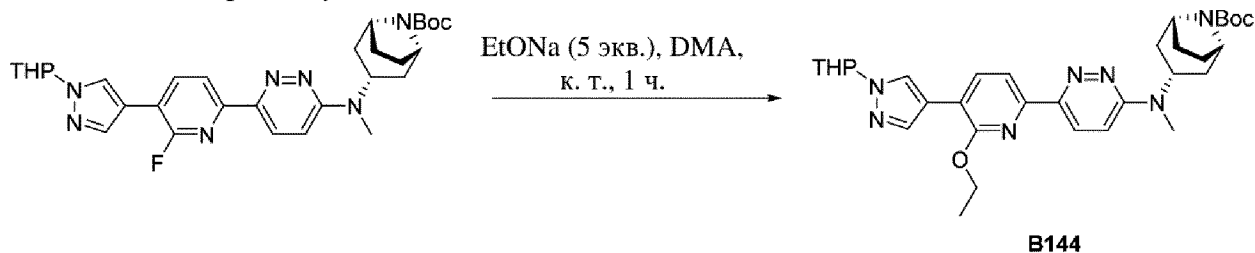
Синтез соединения 260



Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-метокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиразин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50,00 мг, 0,087 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (0,5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 10, градиент 1) с получением гидрохлорида (1R,3R,5S)-N-{6-[6-метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (8,7 мг, 25,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393 [M+H]⁺. **¹H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (d, J=9,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,84 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,11 (d, J=4,3 Гц, 2H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,27 (d, J=10,9 Гц, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,91-1,78 (m, 2H).

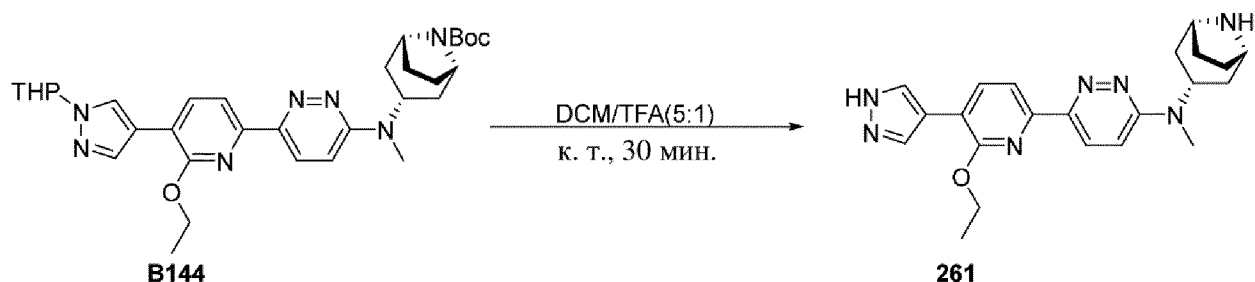
Пример 18. Синтез соединения 261

Синтез промежуточного соединения B144



Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.) и EtONa (36,22 мг, 0,530 ммоль, 5 экв.) в DMA (2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл), и образовывался осадок. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (3×2 мл) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-этокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (46 мг, 58,62%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 590 [M+H]⁺.

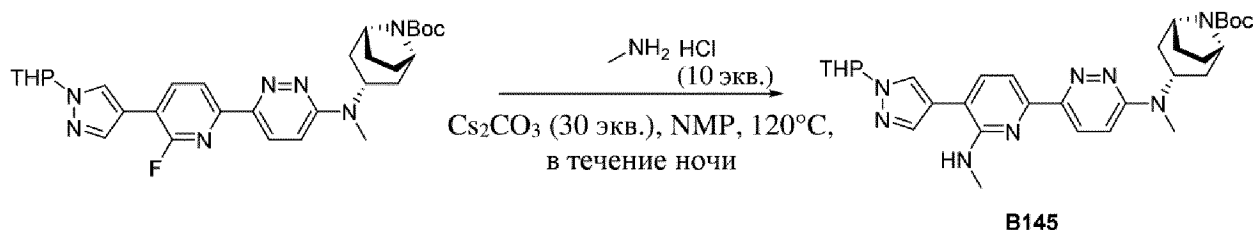
Синтез соединения 261



Раствор трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-этоксипиридин-4-ил}пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил](метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (46 мг, 0,078 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 11, градиент 1) с получением (1R,3R,5S)-N-{6-[6-этоксипиридин-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (13,6 мг, 41,66%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 406[M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,03 (s, 1H), 8,17 (ddd, J=9,8, 5,5, 3,6 Гц, 4H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,55 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,84-1,69 (m, 6H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,48 (t, J=7,0 Гц, 3H).

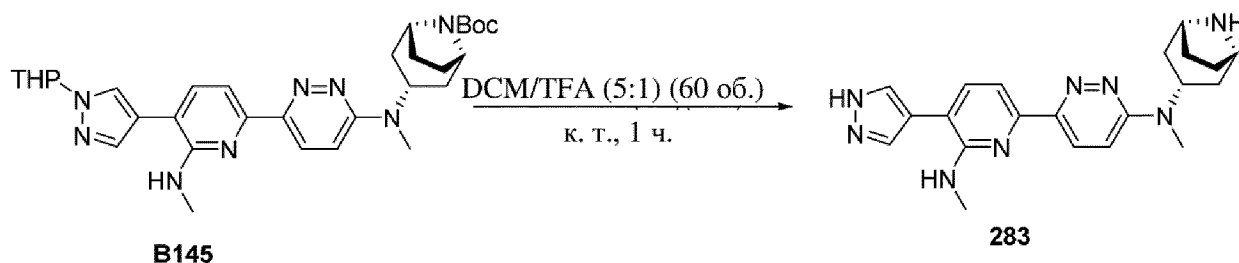
Пример 19. Синтез соединения 283

Синтез промежуточного соединения B145



Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,177 ммоль, 1,00 экв.), и гидрохлорида метанамина (119,78 мг, 1,770 ммоль, 10 экв.), и Cs₂CO₃ (1734,07 мг, 5,310 ммоль, 30 экв.) в NMP (5 мл, 51,851 ммоль, 292,27 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и образовывался осадок. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (3×3 мл) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[метил({6-[6-(метиламино)-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил})амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 62,77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 575[M+H]⁺.

Синтез соединения 283

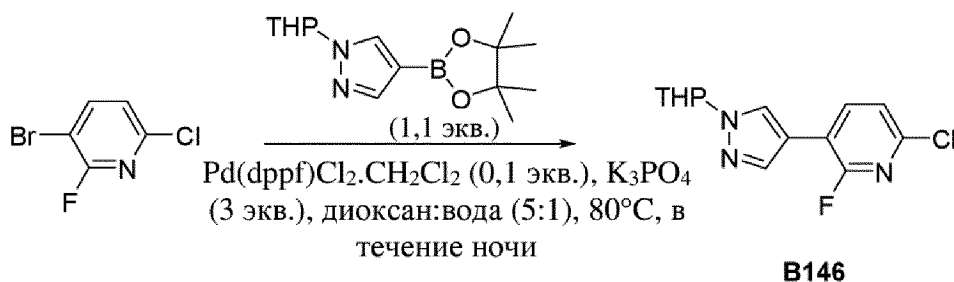


Раствор трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[метил({6-[6-(метиламино)-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил})амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг) в DCM (0,8 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 11,

градиент 2) с получением (1R,3R,5S)-N-метил-N-{6-[6-(метиламино)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (16,5 мг, 29,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 391[M+H]⁺. **¹H-ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 13,07 (s, 1H), 8,21 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,15 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,90 (q, J=4,7 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,06-2,81 (m, 6H), 2,02-1,63 (m, 6H), 1,53 (d, J=14,0 Гц, 2H).

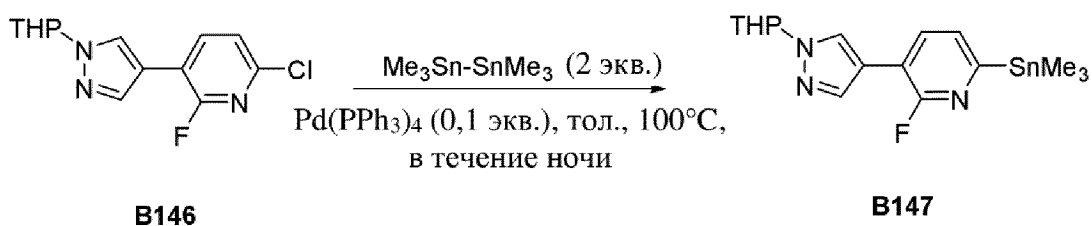
Пример 20. Синтез соединения 249

Синтез промежуточного соединения B146



В перемешиваемую смесь 3-бром-6-хлор-2-фторпиридина (500 мг, 2,376 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (727,03 мг, 2,614 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (10 мл) по каплям добавляли K₃PO₄ (1513,09 мг, 7,128 ммоль, 3 экв.) (в 2 мл воды) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (3:1) с получением 6-хлор-2-фтор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (600 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 282[M+H]⁺.

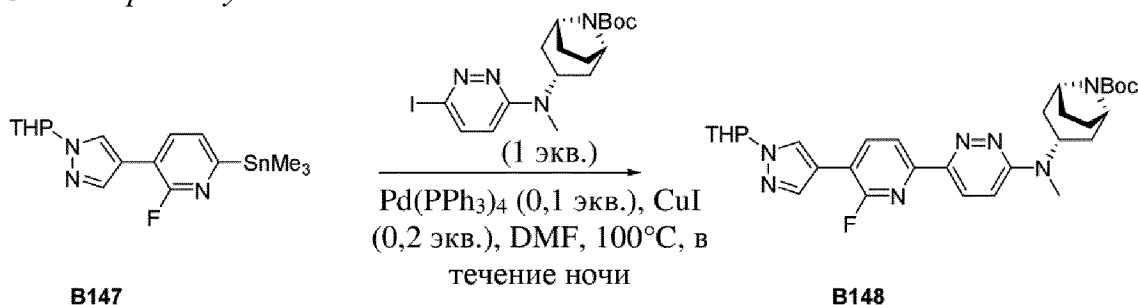
Синтез промежуточного соединения B147



Смесь 6-хлор-2-фтор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (600 мг, 2,130 ммоль, 1,00 экв.) и гексаметилдиистаннана (1395,56 мг, 4,260 ммоль, 2 экв.) в диоксане (12 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли с помощью KF (водн., 50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством

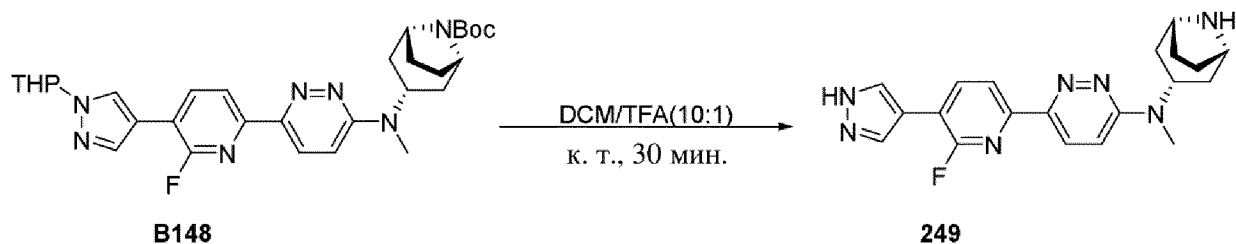
колоночной хроматографии с применением нейтрального Al_2O_3 , элюировали с помощью РЕ/ЕА (10:1) с получением 2-фтор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридина (198 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 412[$\text{M}+\text{H}^+$].

Синтез промежуточного соединения B148



Смесь 2-фтор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридина (178 мг, 0,434 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (21,67 мг, 0,049 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50,16 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (16,53 мг, 0,087 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (4 мл, 230,007 ммоль, 529,90 экв.) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:8) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (106 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 564[$\text{M}+\text{H}^+$].

Синтез соединения 249

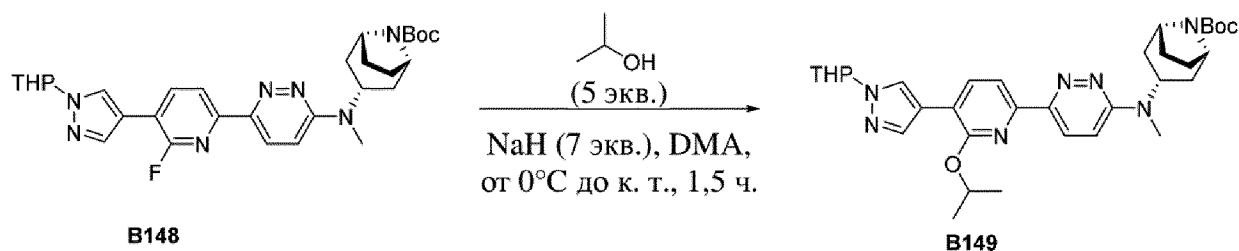


Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (106 мг, 1,00 экв.) в DCM (90 мл)/TFA (10 мл) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 10, градиент 2, градиент 3) с получением гидрохлорида (1R,3R,5S)-N-{6-[6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (5,1 мг, соль HCl) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 380[$\text{M}+\text{H}^+$]⁺. **¹H-ЯМР**: (400 МГц, 353K, DMSO-d₆, ppm): δ 9,36 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (ddd, J=9,8, 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,30 (dt, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 8,19-8,11 (m, 3H), 7,36

(dd, $J=9,8$, 1,8 Гц, 1H), 5,19 (dt, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,07 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,36 (t, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H).

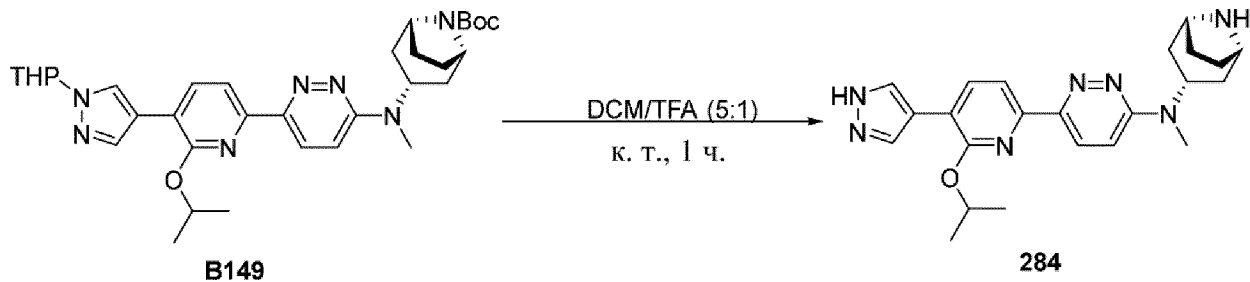
Пример 21. Синтез соединения 284

Синтез промежуточного соединения B149



В перемешиваемый раствор изопропилового спирта (31,98 мг, 0,530 ммоль, 5 экв.) в DMA (3 мл) порциями добавляли NaH (17,88 мг, 0,742 ммоль, 7 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (60 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) с образованием осадка. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (3×3 мл) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-изопропокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 70,02%). LCMS (ES, масса/заряд): 604[M+H⁺].

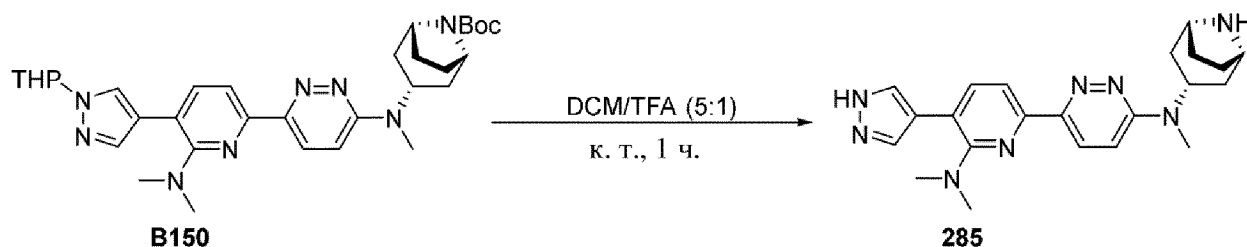
Синтез соединения 284



Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-изопропокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг) и DCM (3 мл)/TFA (0,6 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 9) с получением (1R,3R,5S)-N-{6-[6-изопропокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (8,1 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 420[M+H⁺]⁺. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,01 (s, 1H), 8,29-8,02 (m, 4H), 8,02-7,84 (m, 1H), 7,18 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,58-5,41 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,77 (d, $J=20,5$ Гц, 6H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, $J=5,9$ Гц, 6H).

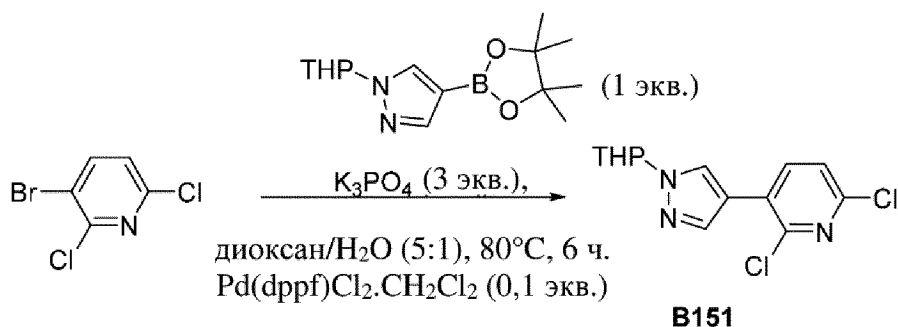
Пример 22. Синтез соединения 285*Синтез промежуточного соединения B150*

Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,177 ммоль, 1,00 экв.), гидрохлорида диметиламина (144,66 мг, 1,770 ммоль, 10 экв.) и Cs_2CO_3 (1734,07 мг, 5,310 ммоль, 30 экв.) в DMF (5 мл, 51,851 ммоль, 292,27 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл), и образовывался осадок. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (3×3 мл) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-(диметиламино)-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 87,41%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 589[M+H]⁺.

Синтез соединения 285

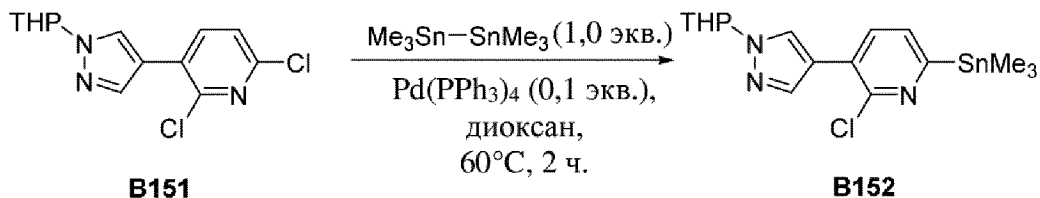
Раствор трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-(диметиламино)-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг) и DCM (5,5 мл)/TFA (1,1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 11, градиент 3) с получением (1R,3R,5S)-N-{6-[6-(диметиламино)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (17,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 405[M+H]⁺. **¹H-ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 13,00 (s, 1H), 8,19 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,08 (tt, J=11,8, 5,1 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,92-1,64 (m, 6H), 1,54 (dt, J=12,2, 4,2 Гц, 2H).

Пример 23. Синтез соединения 250*Синтез промежуточного соединения B151*



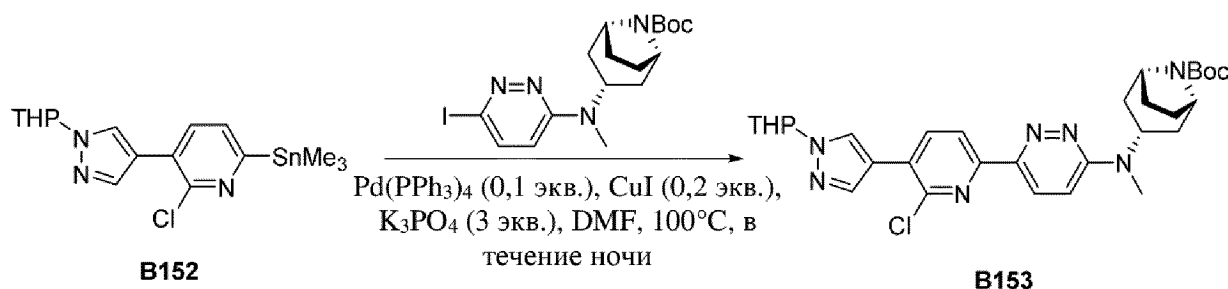
3-Бром-2,6-дихлорпиридин (1 г, 4,408 ммоль, 1,00 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1,23 г, 4,408 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,36 г, 0,441 ммоль, 0,1 экв.), диоксан (20 мл, 236,082 ммоль, 53,56 экв.) и (фосфоперокси)калий; дикалий (2,81 г, 13,224 ммоль, 3 экв.) объединяли в воде (4 мл, 222,037 ммоль, 50,38 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (4:1) с получением 2,6-дихлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридина (1,095 г, 83,32%) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 298 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B152



2,6-Дихлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин (2 г, 6,708 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдиستانн (2,20 г, 6,708 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (546,41 мг, 0,671 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (25 мл, 295,102 ммоль, 44,00 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой/KF (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением нейтрального оксида алюминия, элюировали с помощью РЕ/ЕА (5:1) с получением 2-хлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридина (1,1 г, 0,35%) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 427 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B153



2-Хлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридин (260 мг, 0,518 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил(экзо)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (230,22 мг, 0,518 ммоль, 1 экв.), йодид меди(I) (19,74 мг, 0,104 ммоль, 0,2 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (59,88 мг, 0,052 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (329,95 мг, 1,554 ммоль, 3 экв.) и диметилформамид (757,46 мг, 10,360 ммоль, 20 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали частично насыщенным соевым раствором (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) с последующей препаративной HPLC (условие 4, градиент 10) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-хлор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 13,31%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 580 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 250

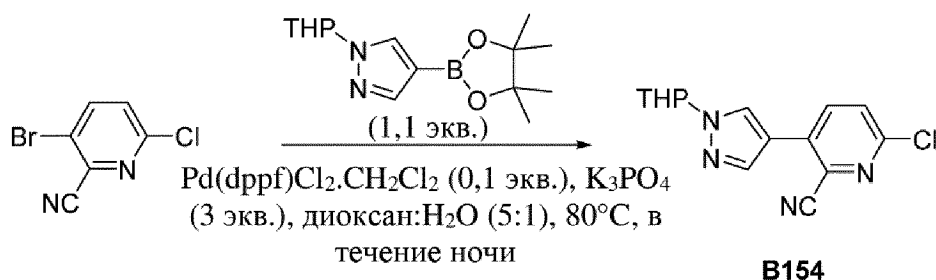


Смесь трет-бутил(экзо)-3-[(6-{6-хлор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,034 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (2 мл, 65,824 ммоль, 1909,32 экв.) в метаноле (2 мл, 49,398 ммоль, 1432,86 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 11, градиент 4) с получением (экзо)-N-{6-[6-хлор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (8,8 мг, 64,37%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 396 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,23 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 3H), 8,10 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=9,7$

Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,85-1,70 (m, 6H), 1,58-1,49 (m, 2H).

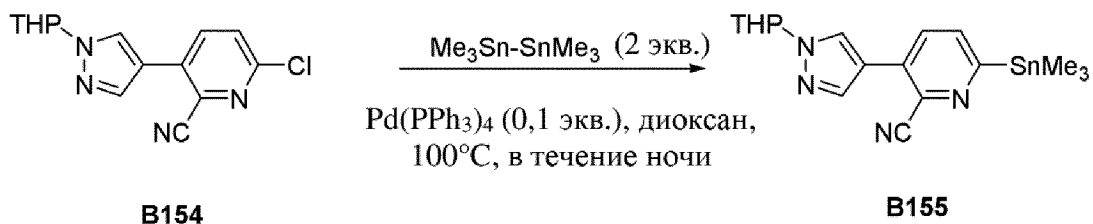
Пример 24. Синтез соединения 262

Синтез промежуточного соединения В154

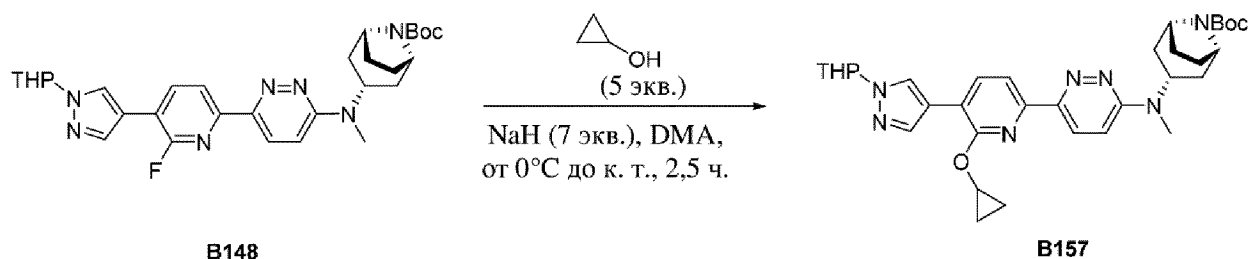


В перемешиваемую смесь 3-бром-6-хлорпиридин-2-карбонитрила (2,5 г, 11,497 ммоль, 1,00 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (3,52 г, 12,647 ммоль, 1,1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,94 г, 1,150 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли K₃PO₄ (7,32 г, 34,491 ммоль, 3 экв.) (в 10 мл воды) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота, затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением 6-хлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (3 г, 90,37%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 289[M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В155

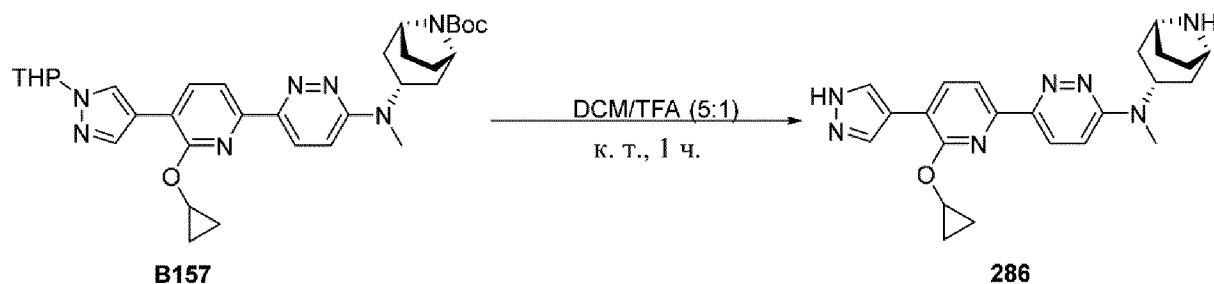


Смесь 6-хлор-3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (600 мг, 2,078 ммоль, 1,00 экв.), Sn_2Bu_6 (2,41 г, 4,156 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (240,12 мг, 0,208 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (12 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением нейтрального Al_2O_3 , элюировали с помощью РЕ/ЕА (10:1) с получением 3-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-6-(триметилстаннил)пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 57,69%) в виде твердого вещества.



В перемешиваемый раствор циклопропанола (41,22 мг, 0,710 ммоль, 5 экв.) в DMA (4 мл) порциями добавляли NaH (23,84 мг, 0,994 ммоль, 7 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-фтор-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (80 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Образовавшийся осадок и твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (3×3 мл) с получением трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-циклопропокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 74,00%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 602[M+H]⁺.

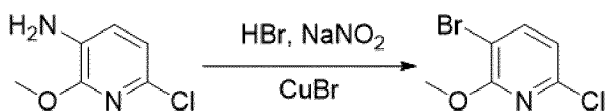
Синтез соединения 286



Смесь трет-бутил-(1R,3R,5S)-3-[(6-{6-циклопропокси-5-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг) и DCM (4 мл)/TFA (0,8 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 4, градиент 7) с получением (1R,3R,5S)-N-{6-[6-циклопропокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (13,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 418[M+H]⁺. **¹H-ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d₆, ppm): δ 13,02 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,17-5,00 (m, 1H), 4,54 (tt, J=6,3, 3,3 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 6H), 1,61-1,44 (m, 2H), 0,85 (dq, J=9,3, 3,1, 2,6 Гц, 4H).

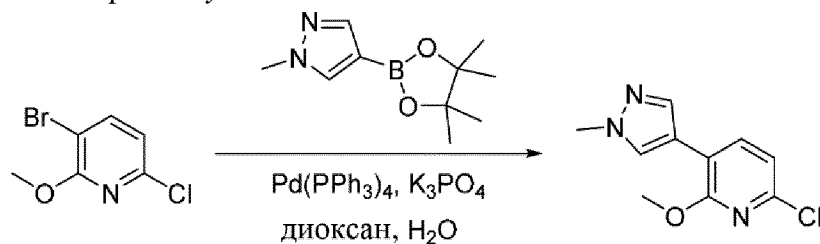
Пример 26. Синтез соединения 287

Синтез промежуточного соединения B158

**B158**

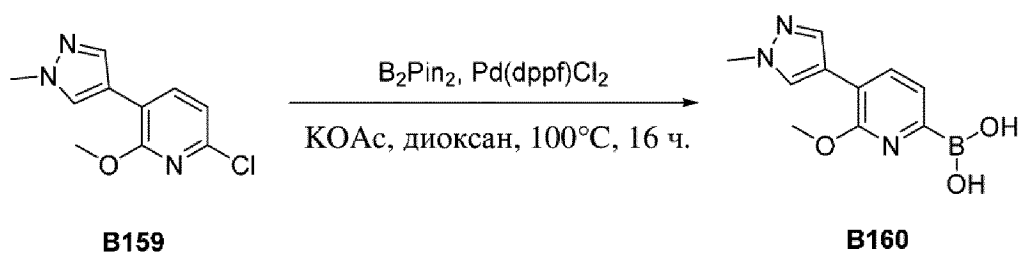
К перемешиваемому раствору смеси 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амина (10,00 г, 63 ммоль, 1 экв.) и 40% HBr в воде (100 мл) по каплям добавляли NaNO₂ (4,57 г, 66 ммоль, 1,05 экв.) в воде (20 мл) при 0-5°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0-5°C. В реакционную смесь порциями добавляли бромид меди(I) (10,85 г, 75 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-50%) с получением 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (13,00 г, 92,67%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 222 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B159

**B158****B159**

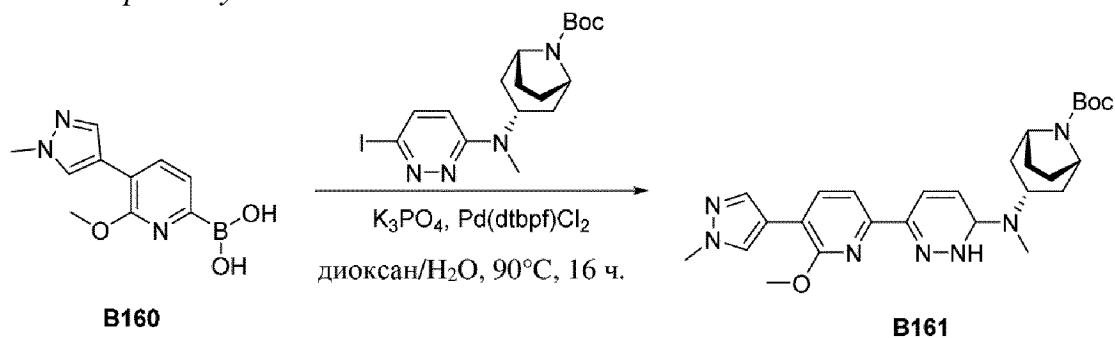
К смеси 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (2,50 г, 11,237 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,81 г, 13,484 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляли K₃PO₄ (7,16 г, 33,711 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,65 г, 0,562 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3/1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиридина (2,00 г, 79,57%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 224 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B160



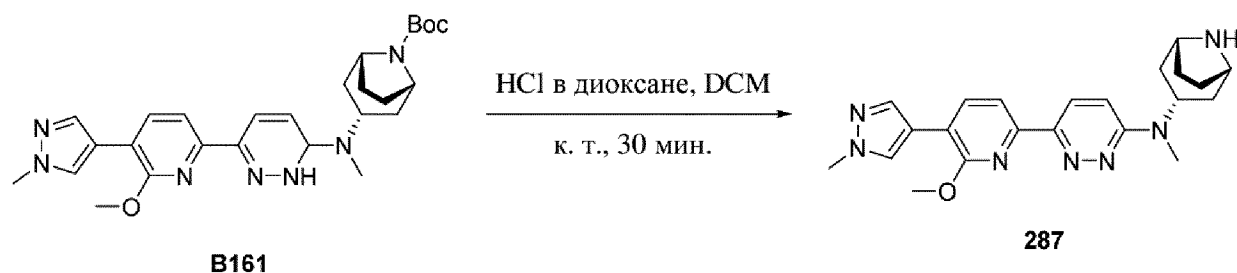
Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиридина (700 мг, 3,130 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (1192 мг, 4,695 ммоль, 1,5 экв.), ацетата калия (921 мг, 9,390 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (229 мг, 0,313 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (14 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (0-100%) с получением 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (350 мг, 47,99%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 234 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B161



В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (100 мг, 0,429 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (191 мг, 0,429 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1,0 мл)/H₂O (0,2 мл) порциями добавляли K₃PO₄ (273 мг, 1,287 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (28 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH₂Cl₂/MeOH (1:1) с получением трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (104 мг, 47,79%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 508 [M+H]⁺.

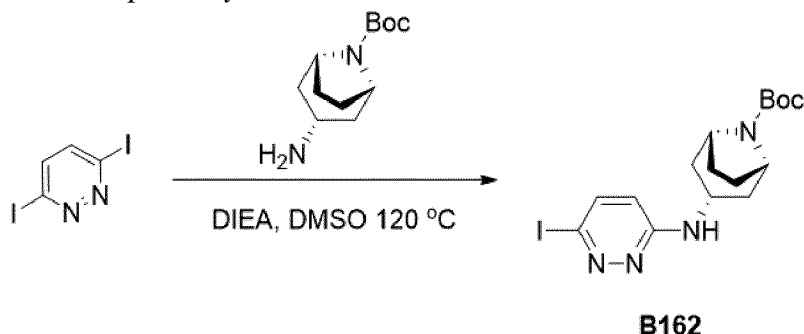
Синтез соединения 287



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (104 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,0 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4 М) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na₂CO₃ (водн.), затем очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 3) с получением (1R,3s,5S)-N-(6-(6-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (43,4 мг, 52,24%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 406 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22-8,12 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,19-5,05 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,97-1,75 (m, 6H), 1,68-1,47 (m, 2H).

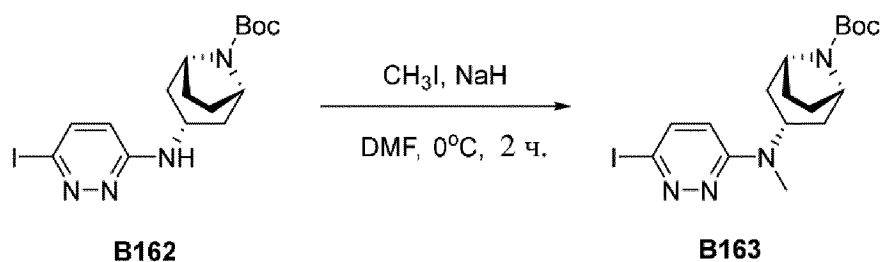
Пример 27. Синтез соединения 269

Синтез промежуточного соединения B162



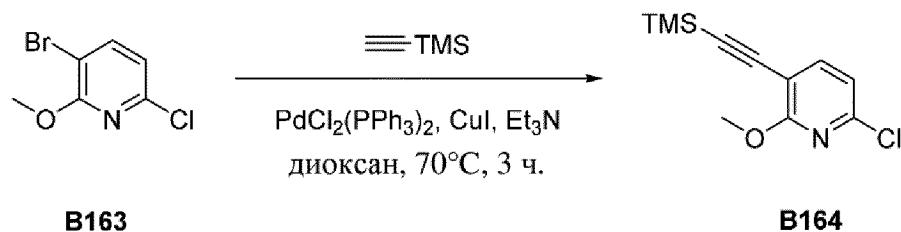
Смесь 3,6-дйодпиридазина (5,00 г, 15 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-(1R,5S)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4,09 г, 18 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (5,84 г, 45 ммоль, 3 экв.) в DMSO (50 мл) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EtOAc/PE (0-100%) с получением трет-бутил-(1R,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,7 г, 41,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 431 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B163



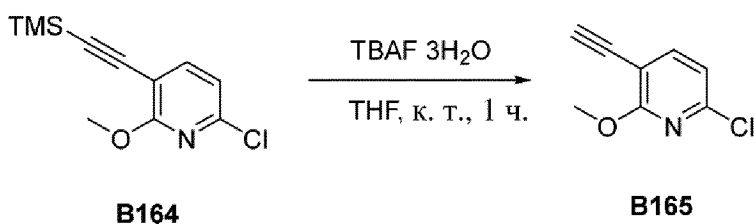
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,70 г, 6,27 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (27 мл) порциями добавляли NaH (0,75 г, 18,8 ммоль, 3 экв., 60%) при 0-5°C. В реакционную смесь по каплям добавляли метилиодид (1,78 г, 12,55 ммоль, 2 экв.) при 0-5°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 0-5°C, затем гасили путем добавления смеси вода/лед. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EtOAc/PE (0-100%) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,20 г, 78,91%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 445 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B164



Раствор 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина (4,00 г, 17,980 ммоль, 1,00 экв.), триметилсилилацетилена (2,12 г, 21,576 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламина (5,45 г, 53,940 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:10) с получением 6-хлор-2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридина (3,90 г, 90,47%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

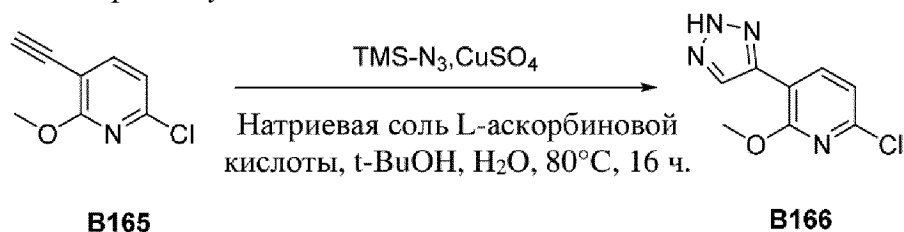
Синтез промежуточного соединения B165



В перемешиваемый раствор 6-хлор-2-метокси-3-[2-

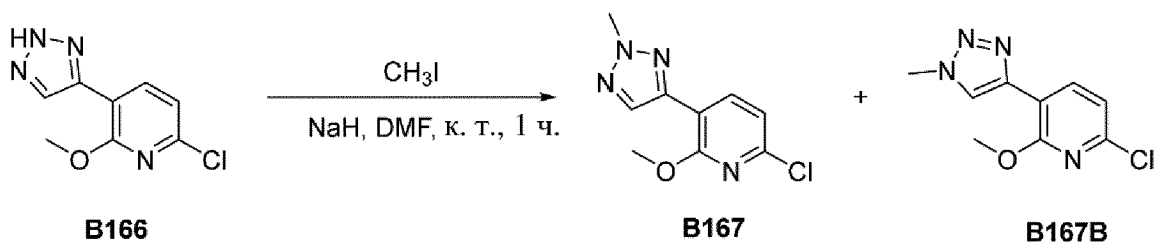
(триметилсилил)этинил]пиридина (3,90 г, 16,266 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (39 мл) добавляли TBAF·3H₂O (2,05 г, 6,506 ммоль, 0,4 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-20%) с получением 6-хлор-3-этинил-2-метоксипиридина (2,60 г, 95,38%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 168 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B166



Смесь 6-хлор-3-этинил-2-метоксипиридина (2,5 г, 14,917 ммоль, 1,00 экв.), триметилсилилазида (3,44 г, 29,834 ммоль, 2,0 экв.), натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (0,59 г, 2,983 ммоль, 0,2 экв.) и диоксо(сульфонилиден)меди (0,24 г, 1,492 ммоль, 0,1 экв.) в 2-метил-2-пропанол (50 мл) и воде (12,5 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (1:1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (1,80 г, 57,29%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 211 [M+H]⁺.

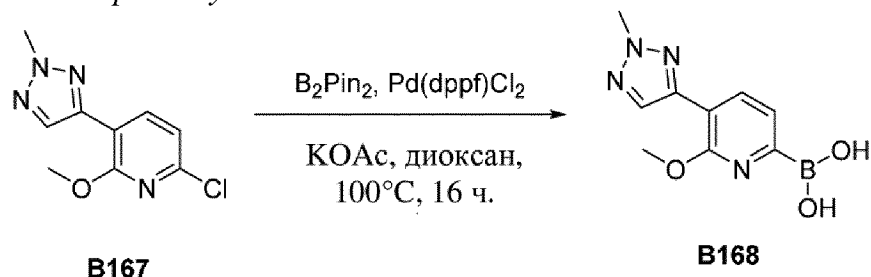
Синтез промежуточных соединений B167 и B167B



В перемешиваемый раствор 6-хлор-2-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (1,75 г, 8,309 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (18 мл) порциями добавляли 60% NaH (0,50 г, 12,463 ммоль, 1,5 экв.) при 5°C с последующим добавлением метилиодида (1,42 г, 9,971 ммоль, 1,2 экв.) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем гасили водой при 5°C и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл).

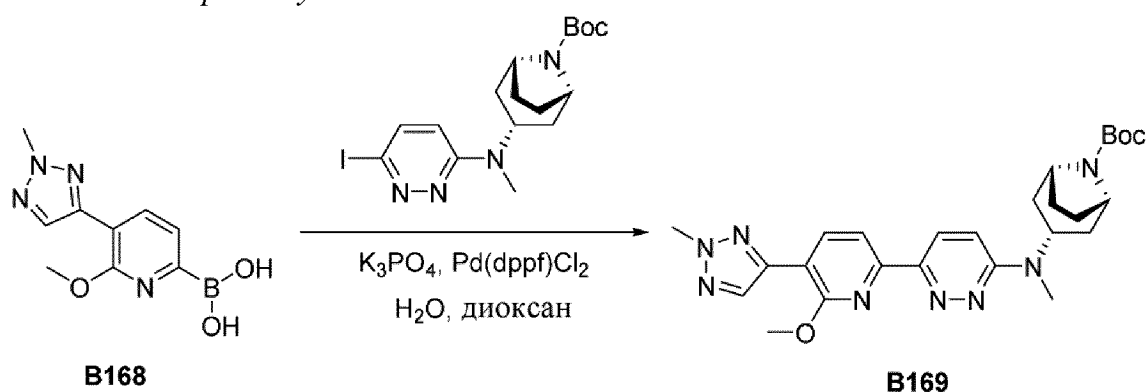
Объединенные органические слои промывали водой (1×30 мл), соевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-30%) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (800 мг, 42,86%) в виде твердого вещества, затем элюировали с помощью EA/PE (1:1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (750 мг, 40,18%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 225 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B168



Смесь 6-хлор-2-метокси-3-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (1,00 г, 4,451 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5-триметил-2-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,21 г, 5,341 ммоль, 1,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,51 г, 0,445 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (1,31 г, 13,353 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 6-метокси-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (670 мг, 68,42%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 235 [M+H]⁺.

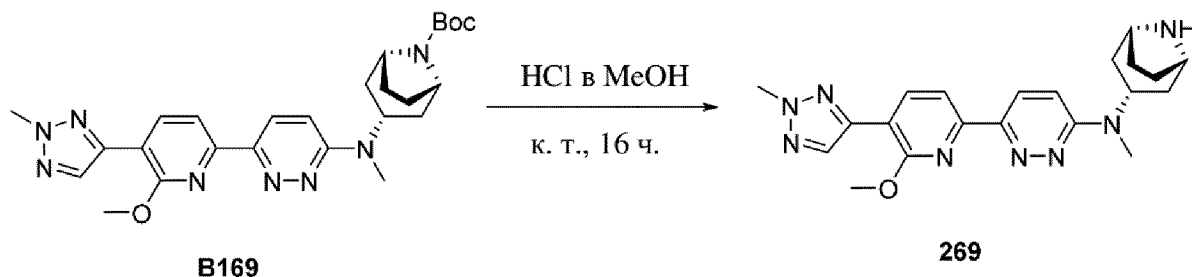
Синтез промежуточного соединения B169



Смесь 6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,342 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (153 мг, 0,380 ммоль, 1,11 экв.), K₃PO₄ (244 мг, 1,155 ммоль, 3 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (25 мг, 0,039 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,3 мл) H₂O (0,3 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил-трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (102 мг, 63,95%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

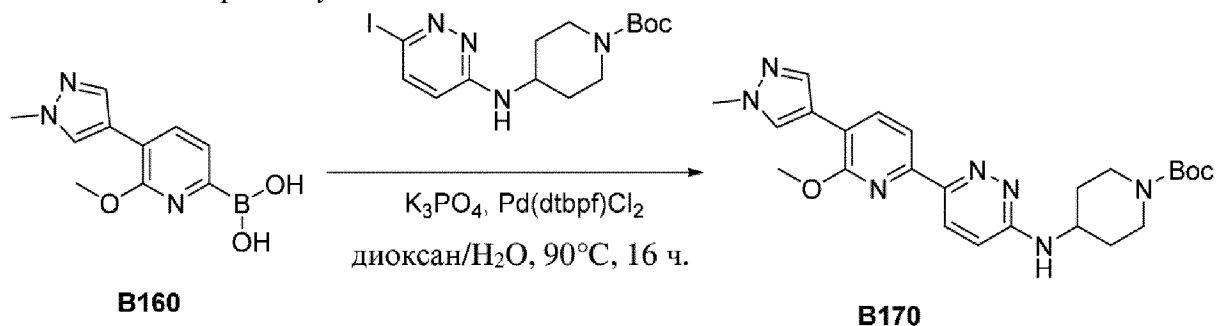
Синтез соединения 269



Смесь трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.) и HCl в метаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при 5°C . Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 8, градиент 3) с получением N-{6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (3,5 мг, 4,36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):407 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 6H), 1,60-1,52 (m, 2H).

Пример 28. Синтез соединения 257

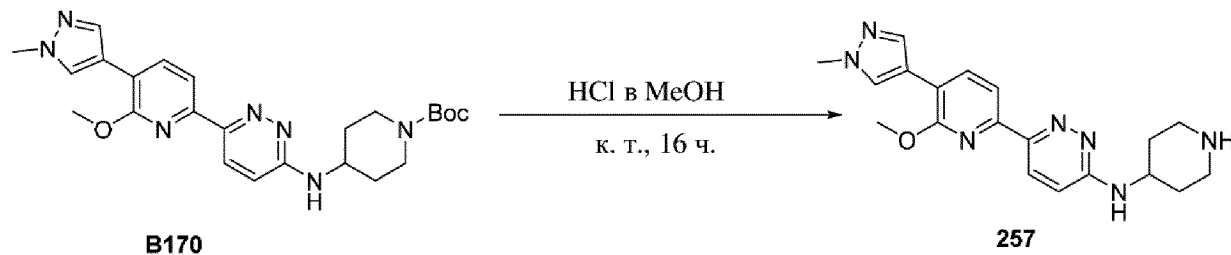
Синтез промежуточного соединения B170



Раствор 6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,343 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (139 мг, 0,343 ммоль, 1,0 экв.), K_3PO_4 (218 мг, 1,029 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (22 мг, 0,034 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA/PE (0-100%) с получением трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 43,80%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 466,3 [M+H]⁺.

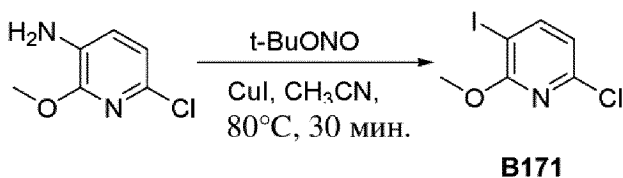
Синтез соединения 257



В раствор трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,150 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (0,7 мл) добавляли 4 М HCl в метаноле (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и гасили с помощью NH₃·H₂O при 5°C. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 8, градиент 4) с получением 6-[6-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амина (26,5 мг, 48,23%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 366 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,98 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,58 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,95 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,34 (m, J=11,6, 3,9 Гц, 2H).

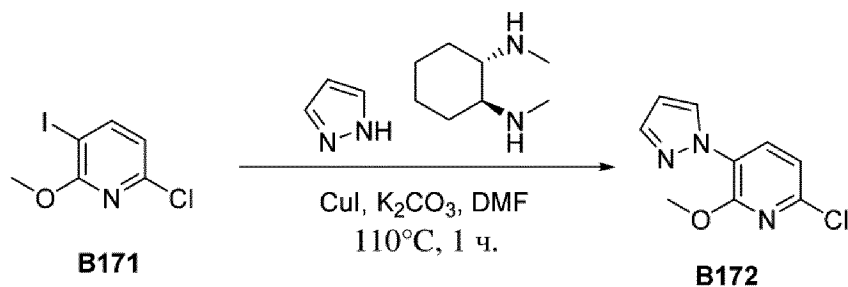
Пример 29. Синтез соединения 288

Синтез промежуточного соединения B171



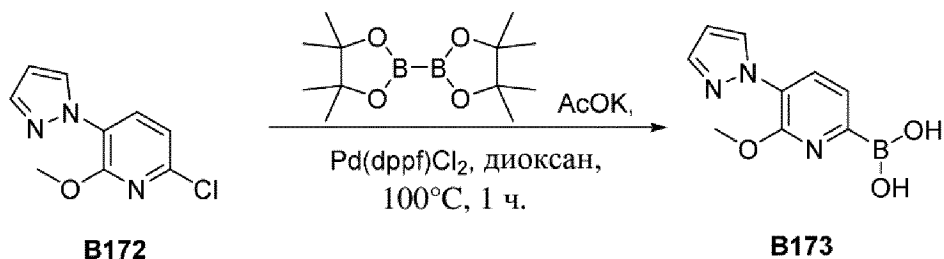
В перемешиваемую смесь 6-хлор-2-метокси-3-аминопиридин-3-амин (5,00 г, 31,528 ммоль, 1,00 экв.) и CuI (9,01 г, 47,292 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (100 мл) по каплям добавляли t-BuONO (3,90 г, 37,827 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), соевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10:1) с получением 6-хлор-3-йод-2-метокси-3-аминопиридина (2,20 г, 25,90%) в виде твердого вещества. **¹H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,95 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H).

Синтез промежуточного соединения B172



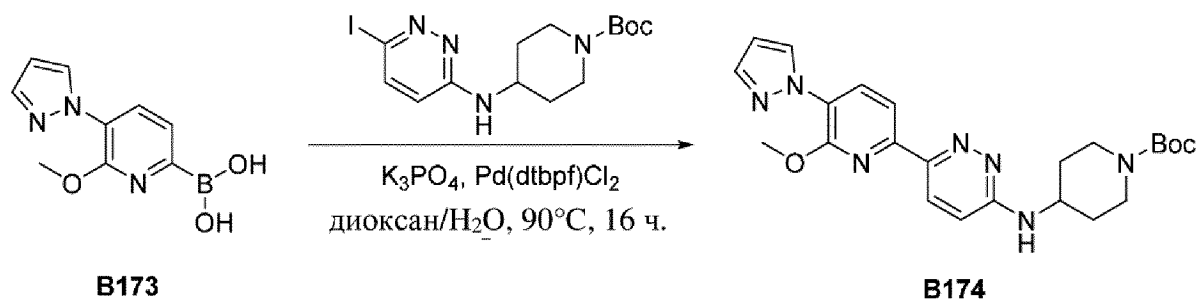
В перемешиваемую смесь 6-хлор-3-йод-2-метоксипиридина (2,2 г, 8,164 ммоль, 1,00 экв.) и пиразола (0,61 г, 8,980 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (55 мл) порциями добавляли K_3PO_4 (1,69 г, 12,246 ммоль, 1,5 экв.), CuI (0,31 г, 1,633 ммоль, 0,2 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,23 г, 1,633 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали вода (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10:1) с получением 6-хлор-2-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (1,07 г, 62,52%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 210,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез промежуточного соединения B173



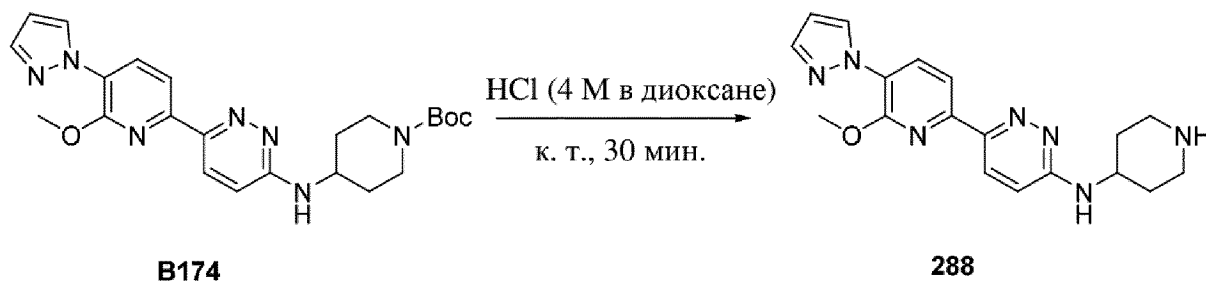
К смеси 6-хлор-2-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (1,07 г, 5,104 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (1,94 г, 7,656 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (22 мл) порциями добавляли AcOK (1,50 г, 15,312 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (0,37 г, 0,510 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10:1) с получением (6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)бороновой кислоты (1,50 г, 99,97%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 220,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,36 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,47 (dd, $J=2,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,18 (s, 3H).

Синтез промежуточного соединения B174



В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,365 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (148 мг, 0,365 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/ H_2O ((1,20 мл/0,24 мл) добавляли K_3PO_4 (233 мг, 1,095 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (24 мг, 0,036 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:4) с получением трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (93 мг, 56,39%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 452 $[M+H]^+$.

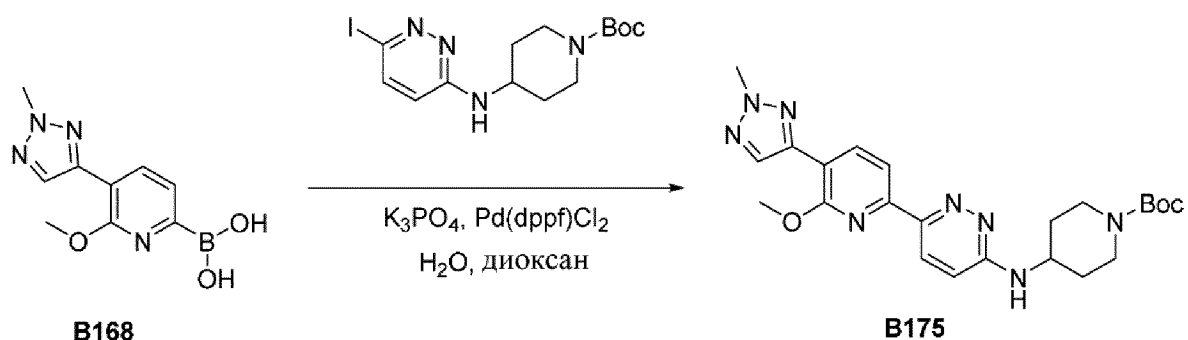
Синтез соединения 288



В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (93 мг, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na_2CO_3 (водн.). Полученную смесь очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением 6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]-N-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (36,4 мг, 50,29%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 352 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,29 (dd, $J=2,6, 0,6$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J=2,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,22 (dt, $J=12,7, 3,6$ Гц, 2H), 2,90 (ddd, $J=12,8, 11,6, 2,8$ Гц, 2H), 2,26-2,06 (m, 2H), 1,83-1,38 (m, 2H).

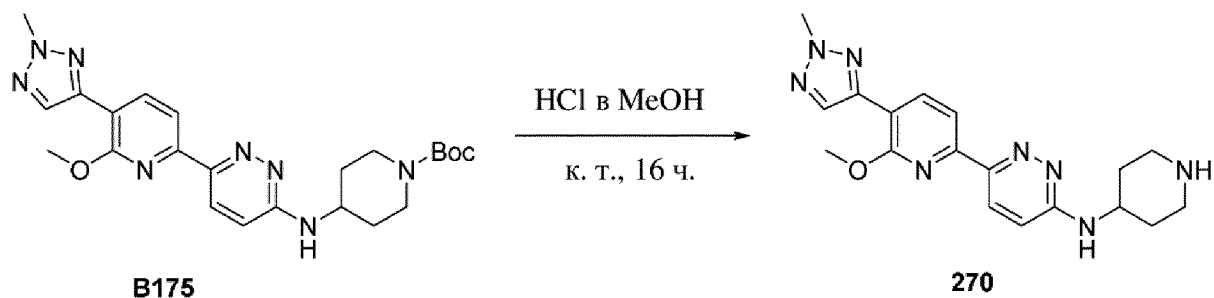
Пример 30. Синтез соединения 270

Синтез промежуточного соединения B175



Смесь 6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (80 мг, 0,342 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-[(5-бромпиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (137 мг, 0,385 ммоль, 1 экв.), K_3PO_4 (244 мг, 1,155 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (25 мг, 0,039 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,3 мл) и H_2O (0,3 мл) перемешивали в течение 2 ч. при $80^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) с получением трет-бутил-4-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (102 мг, 63,95%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 467 $[M+H]^+$.

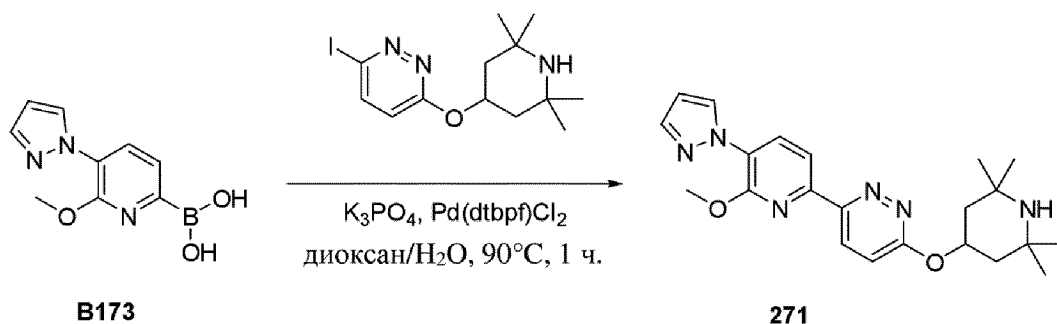
Синтез соединения 270



трет-Бутил-4-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,214 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли 4 М HCl в метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и гасили с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ при $5^\circ C$. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 8, градиент 3) с получением 6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]-N-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (16,8 мг, 21,39%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 367 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,34 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 8,05 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,58 (d, $J=11,7$ Гц, 3H), 1,94 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,33 (t, $J=11,5$, 6,2 Гц, 2H).

Пример 31. Синтез соединения 271

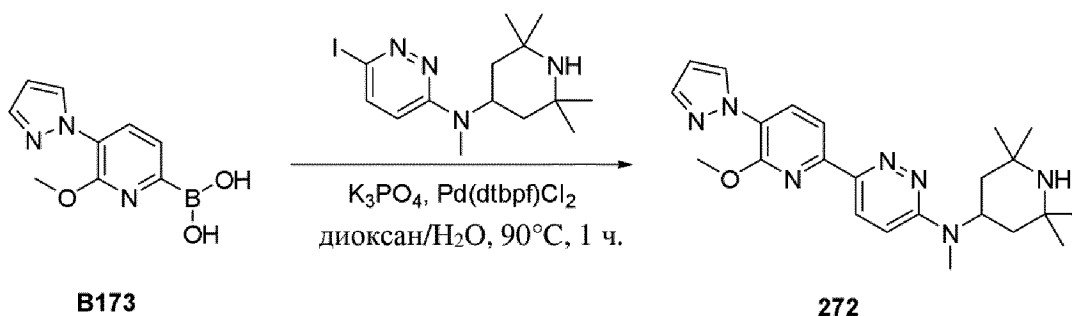
Синтез соединения 271



В перемешиваемую смесь бис(6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты) (50 мг, 0,228 ммоль, 1,0 экв.) и 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (83 мг, 0,228 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/ H_2O (0,75 мл/0,15 мл) добавляли K_3PO_4 (145 мг, 0,685 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (15 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением бис(3-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина) (16,8 мг, 18,04%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,93-5,54 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,11 (dd, $J=11,9, 4,0$ Гц, 2H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,30 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Пример 32. Синтез соединения 272

Синтез соединения 272

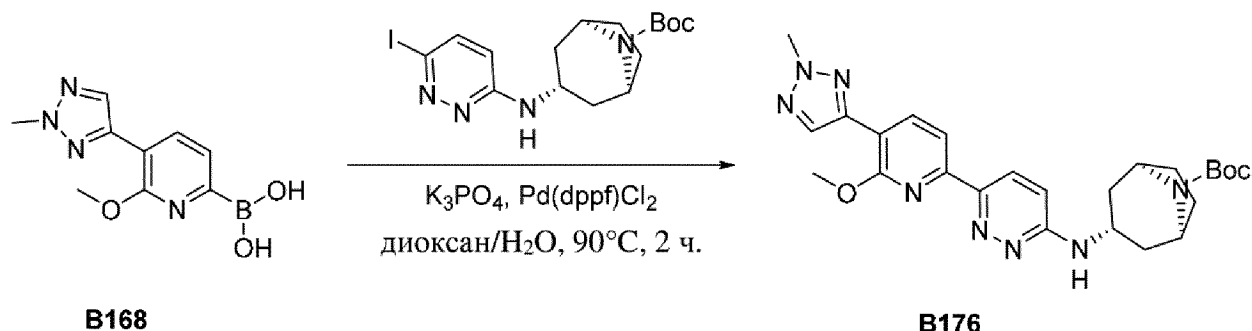


В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (70 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) и 6-йод-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (118 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксан/ H_2O (1,20 мл/0,24 мл) добавляли K_3PO_4 (203 мг, 0,960 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (21 мг, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с

последующей препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением 6-[6-метокси-5-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (52,7 мг, 39,16%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 422 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,28-8,18 (m, 2H), 8,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,73-6,46 (m, 1H), 5,19-5,09 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,60-1,37 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Пример 33. Синтез соединения 289

Синтез промежуточного соединения B176



В перемешиваемую смесь трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (92 мг, 0,214 ммоль, 1 экв.) и 6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (50 мг, 0,214 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли K₃PO₄ (91 мг, 0,428 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (17 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH₂Cl₂/MeOH (10/1) с получением трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 19,00%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 493 [M+H]⁺.

Синтез соединения 289

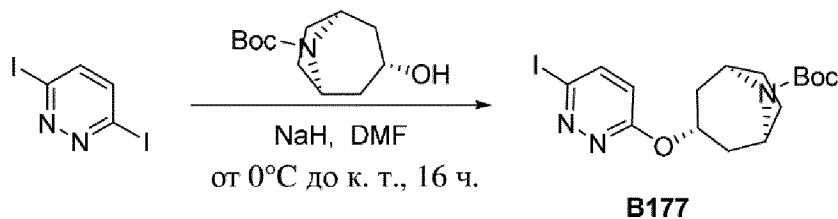


Смесь трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-({6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,041 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (0,5 мл) в DCM (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь

концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 5) с получением (1R,3S,5S)-N-{6-[6-метокси-5-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (4,1 мг, 25,73%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 6,96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,48 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 3,77 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H).

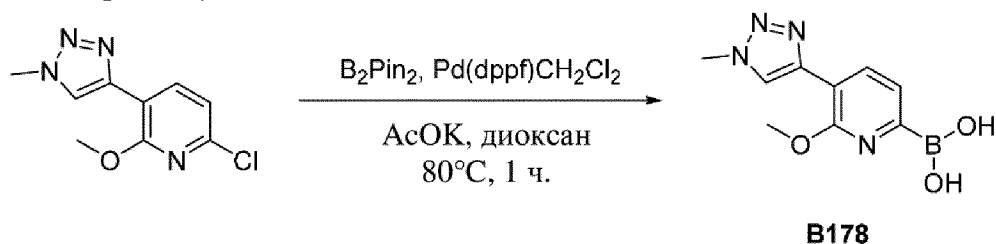
Пример 34. Синтез соединения 290

Синтез промежуточного соединения B177



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,05 г, 9,039 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) порциями добавляли NaH (0,81 г, 13,558 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли 3,6-дийодпиридазин (3,00 г, 9,039 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили с помощью насыщенного NH₄Cl (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (3×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)окси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (3,20 г, 82,08%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 [M+H]⁺.

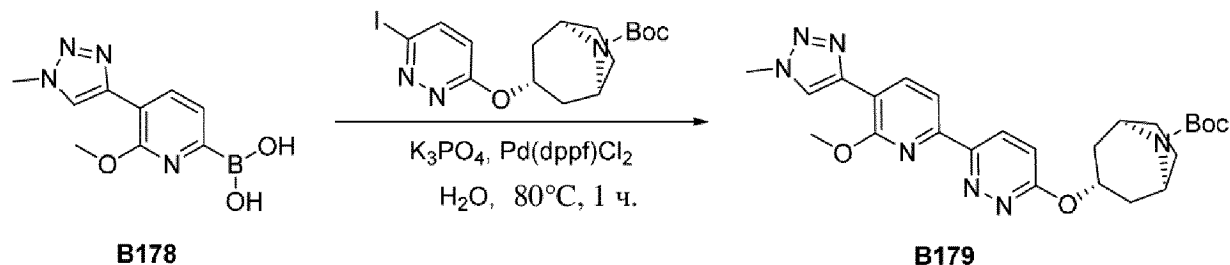
Синтез промежуточного соединения B178



В перемешиваемую смесь 6-хлор-2-метокси-3-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (420 мг, 1,870 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (570 мг, 2,244 ммоль, 1,2 экв.) и KOAc (550 мг, 5,610 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (76 мг, 0,094 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере N₂ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

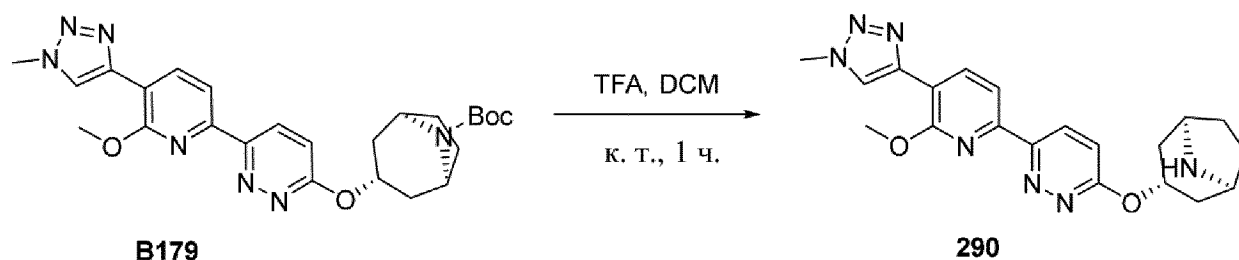
посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10/1) с получением 2-метокси-3-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (658 мг, неочищенный) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 235 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B179

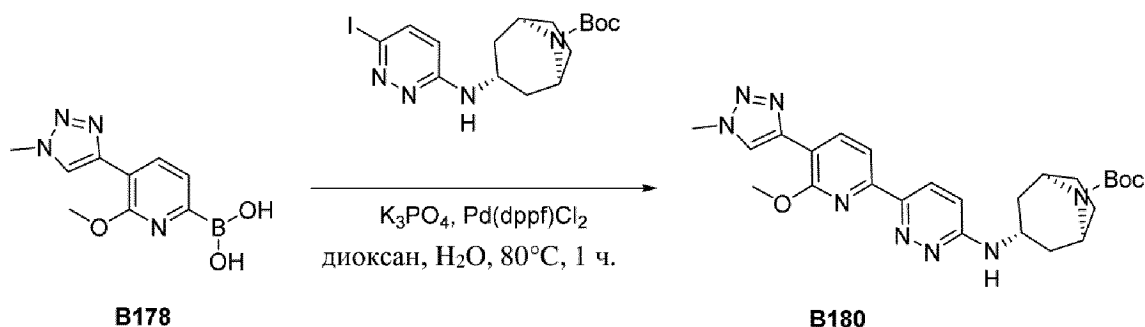


В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (110 мг неочищенный, 0,314 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)окси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (135 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,25 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли K₃PO₄ (200 мг, 0,942 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(DtBPF)Cl₂ (20 мг, 0,031 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере N₂ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1/1) с получением трет-бутил-3-[(6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (71 мг, 45,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 494 [M+H]⁺.

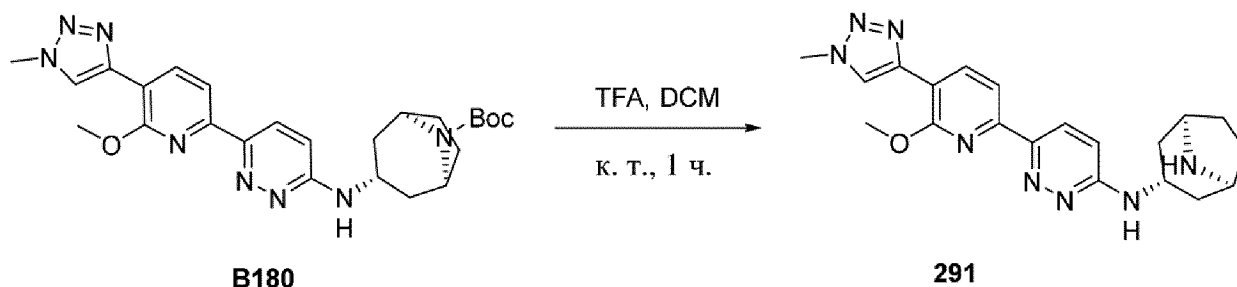
Синтез соединения 290



В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-[(6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (71 мг, 0,144 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (2,1 мл) добавляли TFA (0,7 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 9, градиент 2) с получением 3-[(6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октана (25,9 мг, 45,76%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 394 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,91 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 4H), 2,16-2,10 (m, 2H).

Пример 36. Синтез соединения 291*Синтез промежуточного соединения B180*

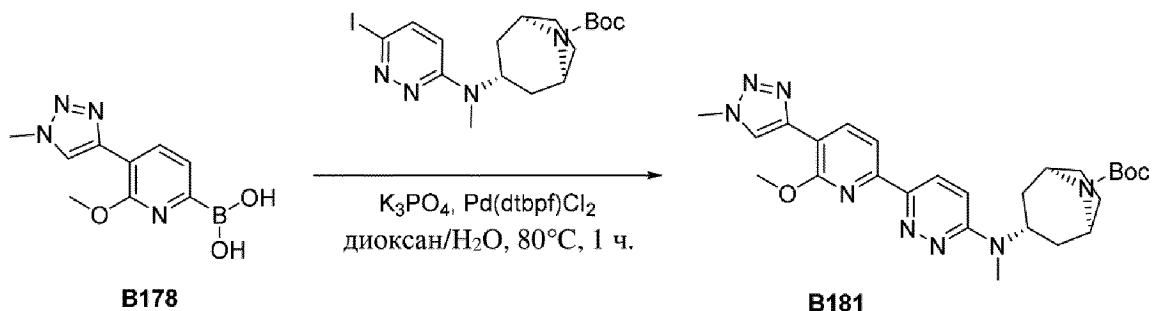
В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (110 мг, 0,314 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (200 мг, 0,942 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (135 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,25 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (20 мг, 0,031 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере N_2 , затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10/1) с получением трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 25,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 493 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 291

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (40 мг, 0,081 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1,2 мл) добавляли TFA (0,4 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением N-{6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (10 мг, 31,38%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 393 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,19 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 2H).

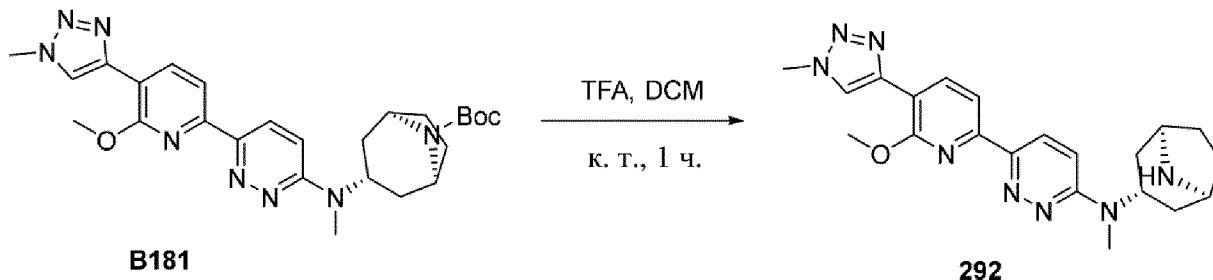
Пример 37. Синтез соединения 292

Синтез промежуточного соединения B181



В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (110 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (200 мг, 0,940 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил-3-[(6-йодпиридазин-3-ил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (209 мг, 0,470 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (31 мг, 0,047 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при $80^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 25,20%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 507 $[M+H]^+$.

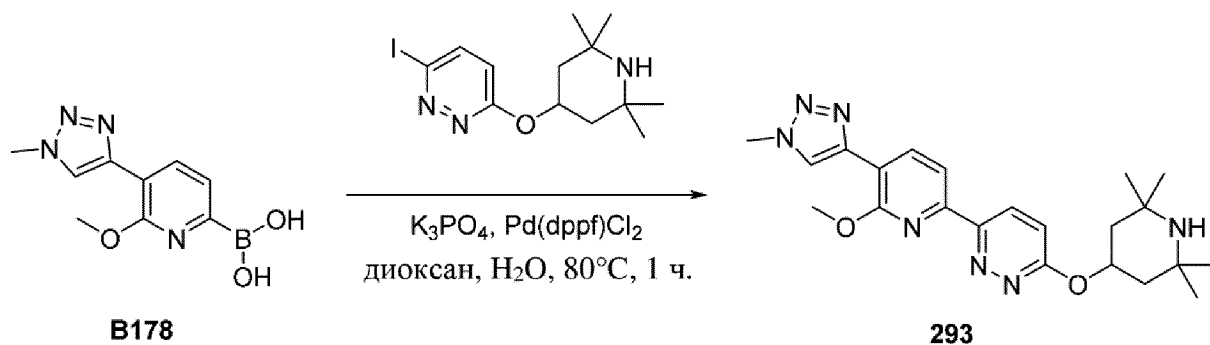
Синтез соединения 292



В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-({6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}(метил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 0,118 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1,8 мл) добавляли TFA (0,6 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением 3-({6-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}окси)-8-азабицикло[3.2.1]октана (13 мг, 27,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 407 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 8,06 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,20 (d, $J=3,8$ Гц, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

Пример 38. Синтез соединения 293

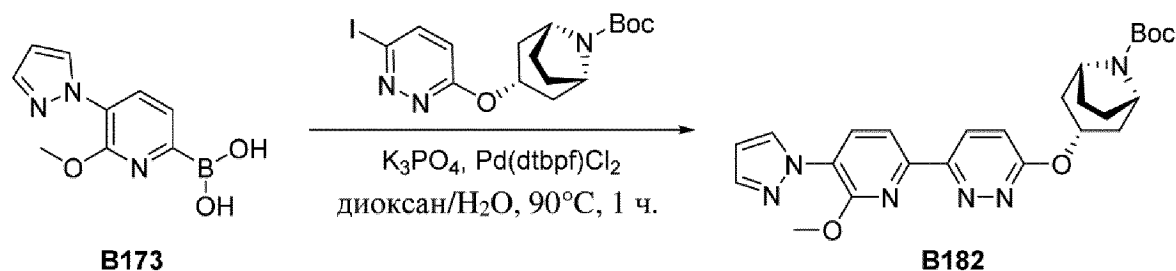
Синтез соединения 293



В перемешиваемую смесь 6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-илбороновой кислоты (73 мг, 0,312 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (199 мг, 0,936 ммоль, 3,0 экв.) и 3-йод-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (113 мг, 0,312 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/ H_2O (2 мл/0,4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (21 мг, 0,028 ммоль, 0,09 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с последующей препаративной HPLC с получением 3-[6-метокси-5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина (3,4 мг, 2,57%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 424 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,58 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,19 (d, $J=7,9$ Гц, 5H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Пример 39. Синтез соединения 294

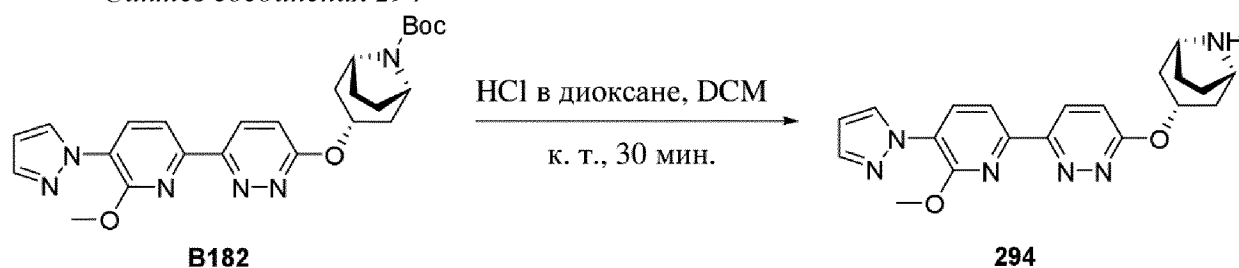
Синтез промежуточного соединения B182



В перемешиваемую смесь (6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)бороновой кислоты (70 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-((6-йодпиридазин-3-ил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (138 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан (1,0 мл)/ H_2O (0,2 мл) порциями добавляли K_3PO_4 (203 мг, 0,960 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (21 мг, 0,032 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (2:1) с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг,

98,17%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 479 [M+H]⁺.

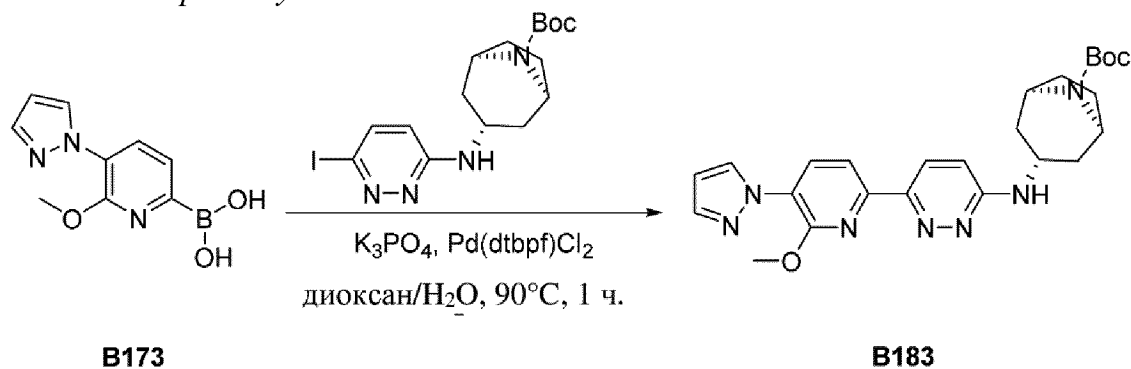
Синтез соединения 294



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1,5 мл, 4 М) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением (1R,3s,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октана (60,7 мг, 51,17%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 379 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 5,58 (dt, J=10,7, 5,0 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,53-3,48 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 2H).

Пример 40. Синтез соединения 295

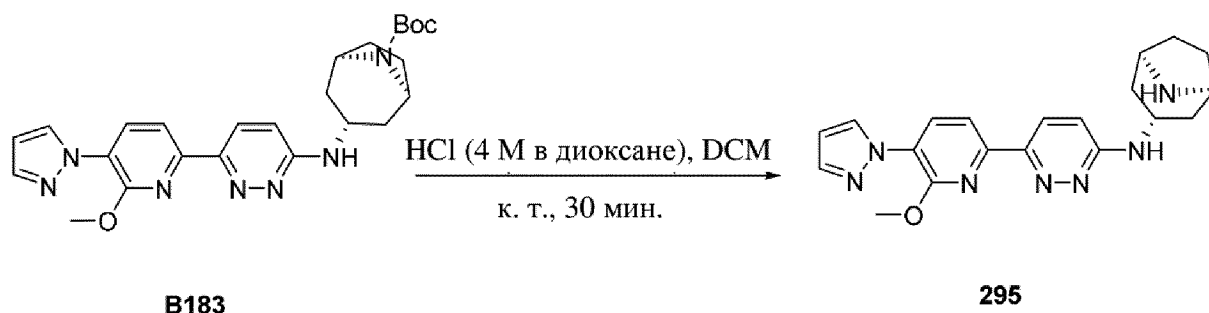
Синтез промежуточного соединения B183



В перемешиваемую смесь (6-метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)бороновой кислоты (80,0 мг, 0,365 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((6-йодпиридазин-3-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (157,1 мг, 0,365 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан (1,2 мл)/H₂O (0,2 мл) порциями добавляли K₃PO₄ (232,6 мг, 1,095 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (23,8 мг, 0,036 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом с получением трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1H-

пирозол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (174 мг, 83,77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 478 [M+H]⁺.

Синтез соединения 295

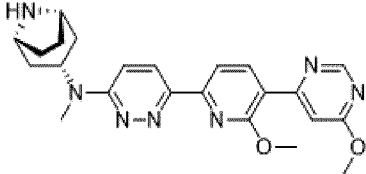
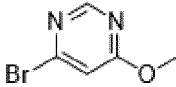
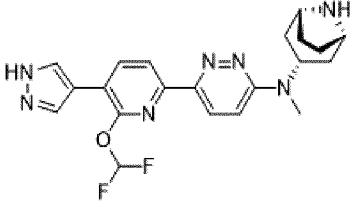


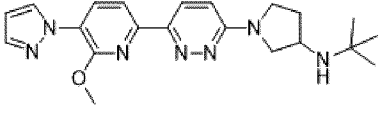
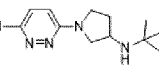
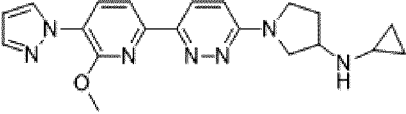
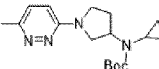
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((6-(6-метокси-5-(1H-пирозол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (174 мг, 0,365 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,7 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1,7 мл) (4 М) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 4) с получением (1R,3s,5S)-N-(6-(6-метокси-5-(1H-пирозол-1-ил)пиридин-2-ил)пиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (26,6 мг, 19,35%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=13,3, 8,7 Гц, 2H), 7,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,55 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,95 (dt, J=12,3, 4,2 Гц, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,43 (td, J=14,0, 12,7, 2,7 Гц, 2H).

Пример 41. Синтез соединений 300-305

Соединения 300-305 получали в соответствии с процедурами, указанными в данном документе, указанными в данном примере 32 и в общем описанными схемой С. В таблице ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

№ и структура соединения	Реагент для реакции сочетания	LCMS (ESI, масса/заряд) [M+H] ⁺	¹ H ЯМР δ
300		418,2	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,55 (dd, J=18,8, 8,8 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 5H), 4,04 (s,

			3H), 3,09 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 6H), 2,02-1,99 (m, 2H). δ 9,86 (s, 1H), 9,21-9,04 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (dd, J=16,9, 8,8 Гц, 2H), 8,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,13 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,88-1,83 (m, 2H).
 301		434	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,55 (dd, J=18,8, 8,8 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 6H), 2,02-1,99 (m, 2H). 8,81 (s, 1H), 8,55 (dd, J=18,8, 8,8 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 6H), 2,02-1,99 (m, 2H).
 302		428	(400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,18 (s, 1H), 8,35 (dd, J=8,2, 3,4 Гц, 1H), 8,21-8,29 (m, 1H), 8,11-8,20 (m, 3H), 8,03-8,10 (m, 0,5H), 8,81-8,90 (m, 0,2H) 7,17 (dd, J=9,7, 3,5 Гц, 1H), 5,13 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,94 (d, J=3,4 Гц, 3H), 1,77 (d, J=22,2 Гц, 6H), 1,60-1,46 (m, 2H).

 304		394	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,56 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (d, J=10,3 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,56 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3,46 (q, J=9,2, 8,7 Гц, 1H), 3,11 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).
 305		378	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,55 (t, J=2,1 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (dd, J=10,8, 5,9 Гц, 1H), 3,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,53 (p, J=6,1 Гц, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 0,47-0,36 (m, 2H), 0,28-0,21 (m, 2H).

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

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-CT 1-step: ThermoFisher A25602, реагент для лизирования клеток Cells-to-CT: 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 mM трис, 150 mM 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°C	5 мин.
Инактивация к. т./начальная денатурация	1	95°C	20 с
Амплификация	40	95°C	3 с
		60°C	30 с

Анализ данных проводили сначала путем определения ΔC_t по сравнению с геном «домашнего хозяйства». Затем это значение ΔC_t нормализовали против контроля с DMSO ($\Delta \Delta C_t$) и преобразовывали в RQ (относительное количественное значение) с применением уравнения $2^{(-\Delta \Delta C_t)}$. Затем RQ преобразовывали в значение ответа в процентах путем произвольной установки аналитического окна, составляющего 3,5 ΔC_t , для НТТ-СJ и аналитического окна, составлявшего 9 ΔC_t , для НТТ-AJ. Такие аналитические окна соответствуют максимальной модуляции, наблюдаемой при высокой концентрации наиболее активных соединений. Затем значение ответа в процентах аппроксимировали к 4-параметрическому логистическому уравнению с оценкой зависимости от концентраций при обработке соединениями. Повышение mRNA AJ приведено в виде AC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой повышение количества AJ), в то же время понижение уровней mRNA CJ приведено в виде IC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение 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

Соединение №	HTT AJ, AC ₅₀ (нМ)	HTT CJ, AC ₅₀ (нМ)	Соединение №	HTT AJ, AC ₅₀ (нМ)	HTT CJ, AC ₅₀ (нМ)
126	D	D	250	A	A
129	C	C	256	C	C
130	C	B	257	C	C
133	B	A	258	C	B
134	B	B	259	C	B
135	D	D	260	B	B
136	C	C	261	A	A
171	C	C	262	B	A
207	C	C	268	A	A
208	B	B	269	B	B
217	B	B	270	C	D
236	D	D	271	C	C
244	B	B	272	B	B
245	B	B	284	C	A
246	B	A	286	A	A
247	B	B	287	B	A
248	D	D	288	D	D
249	A	A	290	D	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 mRNA-транскрипта CJ. BLAST применяли для подтверждения специфичности набора зондов и параметров, таких как температура плавления, содержание GC, размер ампликона и димеризацию праймеров учитывали во время их конструирования. Данные про понижение уровней mRNA CJ для трех иллюстративных генов (HTT, SMN2 и мишень C) анализировали на данной панели, приведены в виде IC₅₀ (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрированы в таблице 3, где "А" представляет собой IC₅₀, составляющее меньше 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 больше 10 мкМ.

Таблица 3. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
130	В	С	А
133	А	А	А
134	В	В	Д
135	Д	-	А
136	С	В	-
171	С	В	С
207	С	С	С
208	В	А	В
217	В	Д	С
236	Д	-	Д
244	А	-	В
245	А	-	В
246	А	-	В
247	А	-	В
248	Д	-	Д
249	А	-	А
250	А	-	В
256	В	-	С
257	С	-	С
258	В	-	С
259	В	-	В
260	А	-	А
261	А	-	А
262	А	-	А

Соединение №	НТТ	SMN2	Мишень С
268	А	-	А
269	А	-	В
270	С	-	С
271	С	-	С
272	С	-	С
284	А	-	В
286	А	-	А
287	А	-	А
288	Д	-	Д
290	В	-	С

Эквиваленты и объем

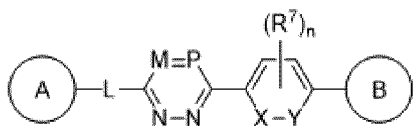
Данная заявка относится к разным выданным патентам, опубликованным заявкам на патенты, статьям в журналах и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных источников и данным описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который

находится в пределах предшествующего уровня техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, в независимости от того, связан или не связан он с существованием в уровне техники.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить с использованием не более чем рутинного экспериментирования многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Не предполагается ограничение объема вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе, описанием, фигурами или примерами выше, а, наоборот, он изложен в приложенной формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что разные изменения и модификации в отношении данного описания могут быть внесены без отступления от сущности или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-b):



(I-b), или его фармацевтически приемлемые соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где:

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹;

L отсутствует, представляет собой C₁-C₆алкилен, C₁-C₆гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R³)-, -N(R³)C(O)- или -C(O)N(R³)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R²) или N;

каждый из X и Y независимо представляет собой C(R^{5a}), C(R^{5a})(R^{5b}), N или N(R^{5c}), где связь между X и Y может представлять собой одинарную связь или двойную связь, если позволяет валентность, и где X и Y не могут одновременно представлять собой C(R^{5a})(R^{5b}) или C(R^{5a});

каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁸; 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 R⁸;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или -OR^A;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил;

каждый R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу;

каждый R^{5c} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C(O)R^D;

каждый R⁷ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-

С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, галоген, оксо, циано, NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D или -SR^E, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещены одним или несколькими R⁹;

каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R¹¹;

каждый R^A независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил, С₁-С₆алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -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 R¹⁰;

каждый из R^D и R^E независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкиленарил или С₁-С₆алкиленгетероарил;

R¹⁰ представляет собой С₁-С₆алкил или галоген;

каждый R¹¹ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₁-С₆гетероалкил, С₁-С₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A;

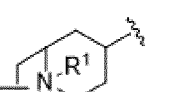
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

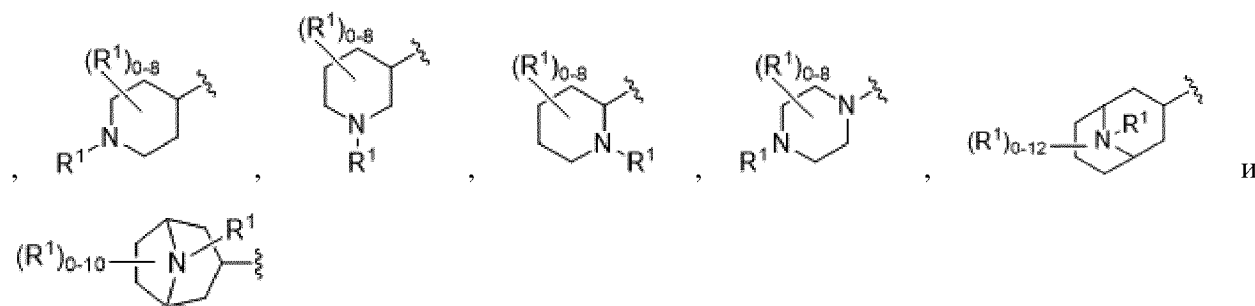
x равняется 0, 1 или 2.

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

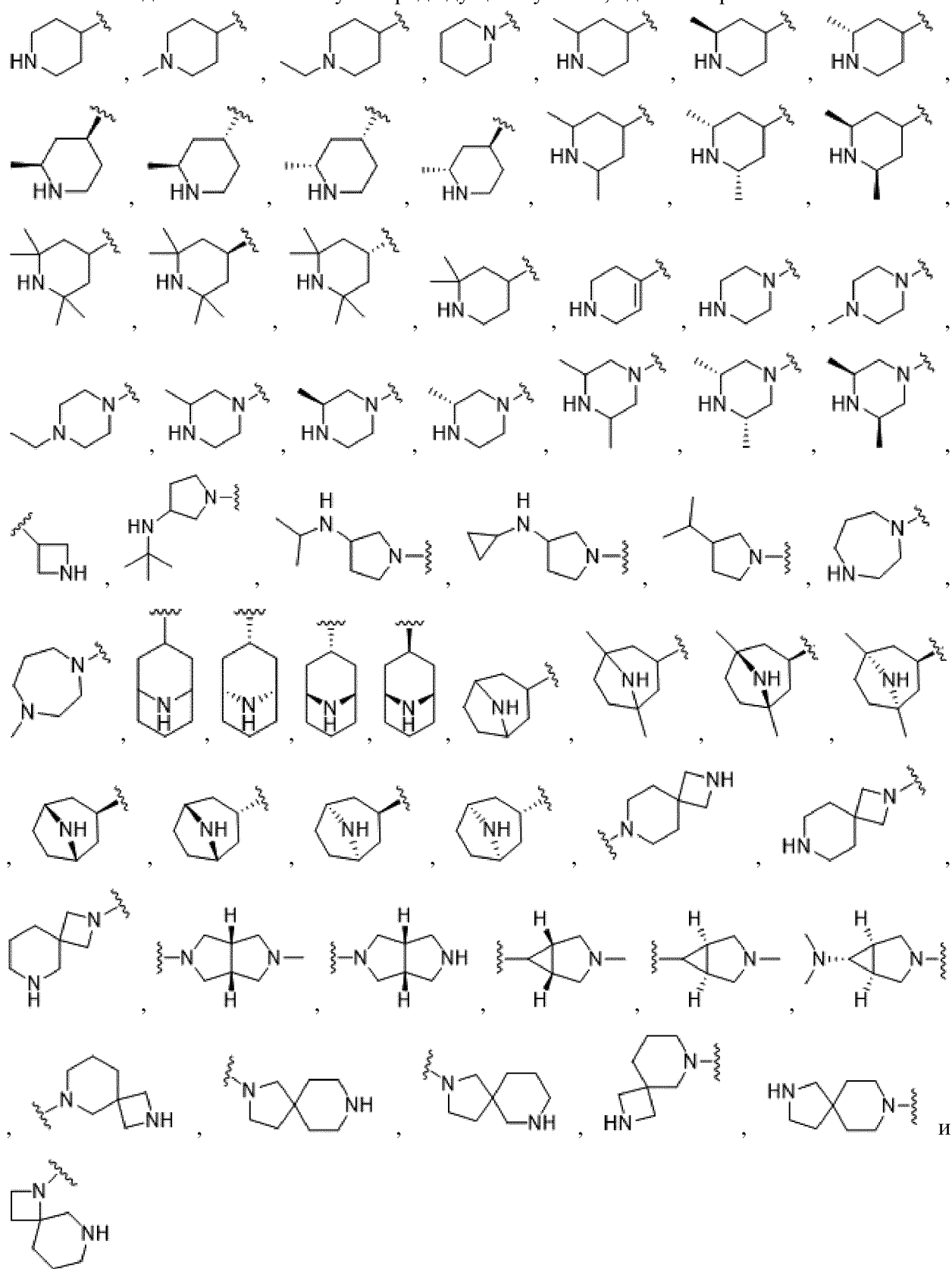
3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой моноциклический гетероциклил.

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

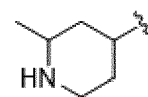
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из  (R¹)₀₋₈  (R¹)₀₋₈  (R¹)₀₋₈  (R¹)₀₋₁₂  и

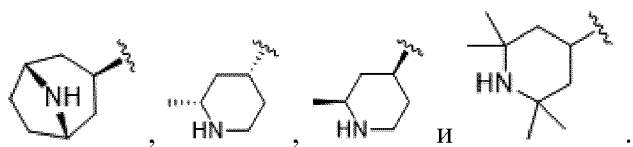


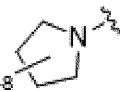
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

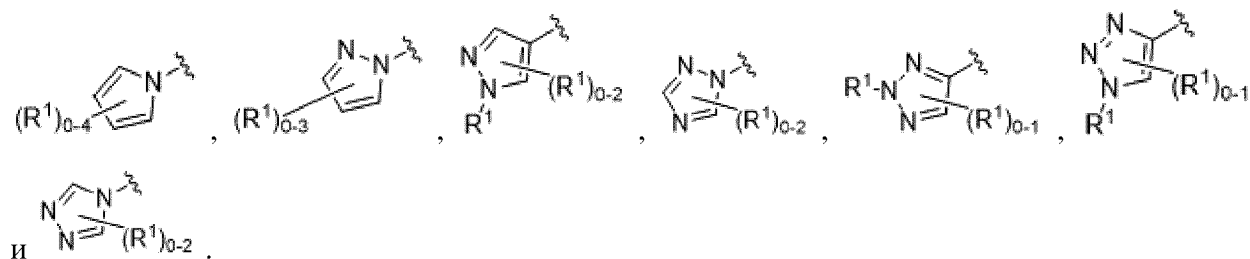


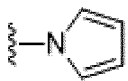
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

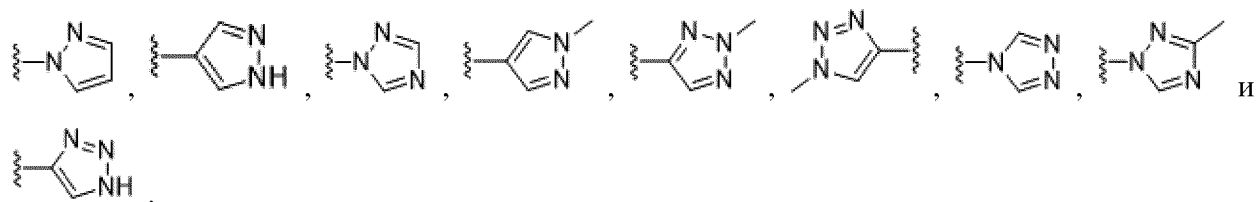


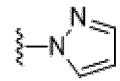


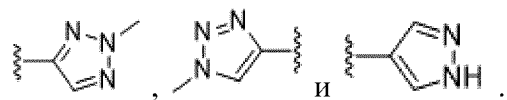
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из $(R^1)_{0-8}$ , ,



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

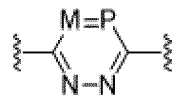


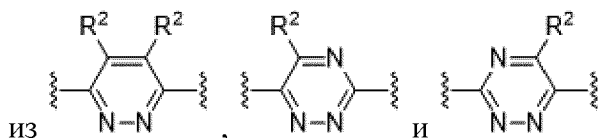
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из , ,



11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L отсутствует, представляет собой -O- или -N(R³)- (например, -N(CH₃)- или -NH-).

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -N(R³)- (например, -N(CH₃)- или -NH-).

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  выбран



14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из М и Р независимо представляет собой C(R²) (например, CH).

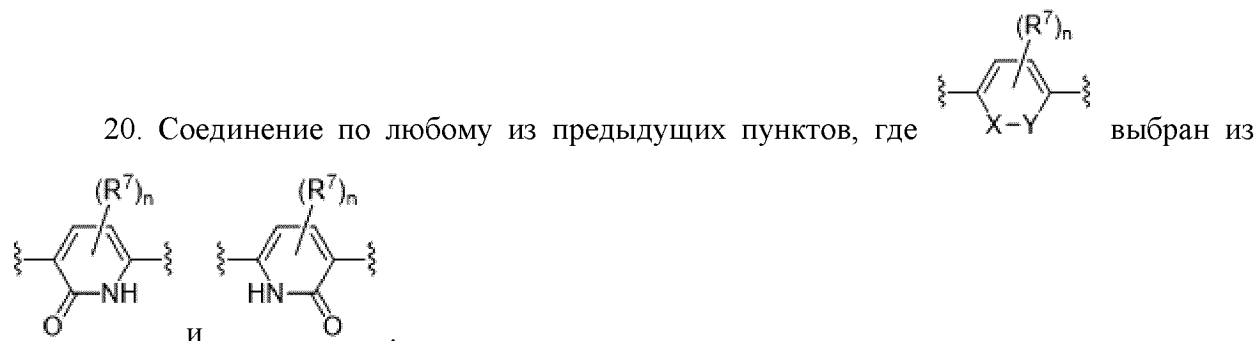
15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из X и Y представляет собой C(R^{5a})(R^{5b}), а другой из X и Y представляет собой N(R^{5c}).

16. Соединение по п. 15, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу.

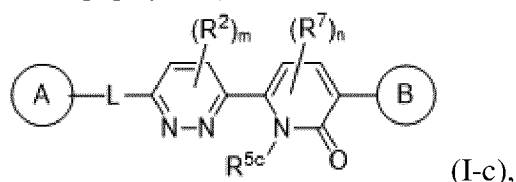
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой $N(R^{5c})$ (например, NH), и Y представляет собой $C(R^{5a})(R^{5b})$ (например, $C(O)$).

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой N, и Y представляет собой $C(R^{5a})$ (например, $C(OCH_3)$).

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из X и Y представляет собой $C(O)$, а другой из X и Y представляет собой NH.

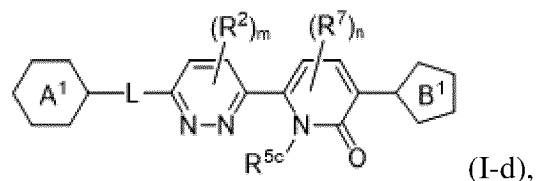


21. Соединение по любому из пп. 1-19, где соединение представляет собой соединение формулы (I-c):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L, R^2 , R^{5c} , R^7 , m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

22. Соединение по любому из пп. 1-19, где соединение представляет собой соединение формулы (I-d):



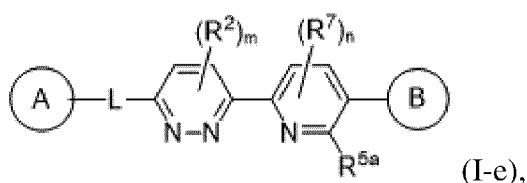
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где:

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

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

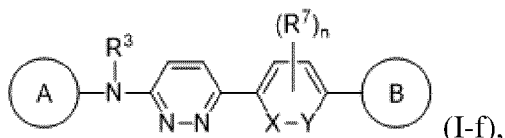
L, R^1 , R^2 , R^{5c} , R^7 , m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

23. Соединение по любому из пп. 1-20, где соединение представляет собой соединение формулы (I-e):



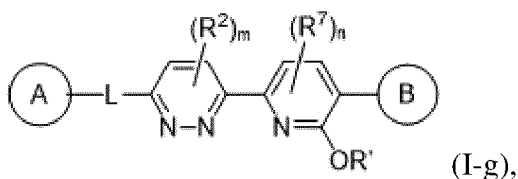
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L, R^2 , R^{5a} , R^7 , m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

24. Соединение по любому из пп. 1-20, где соединение представляет собой соединение формулы (I-f):



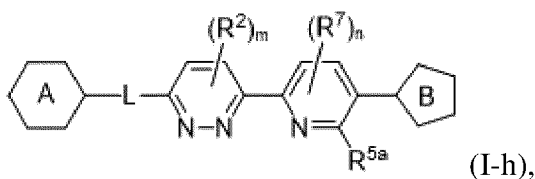
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, X, Y, R^3 , R^7 , n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

25. Соединение по любому из пп. 1-20, где соединение представляет собой соединение формулы (I-g):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L, R' , R^2 , R^7 , m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1, R' 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, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$.

26. Соединение по любому из пп. 1-20, где соединение представляет собой соединение формулы (I-h):



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

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

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

L, R^{5a} , R^2 , R^7 , m, n и их подпеременные являются такими, как описано в п. 1.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из

любого из соединений, показанных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

29. Соединение по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28, где соединение обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

30. Соединение по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28, где соединение связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, РНК, например pre-mRNA).

31. Соединение по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28, где соединение обеспечивает стабилизацию нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

32. Соединение по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28, 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.

33. Соединение по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28, 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.

34. Способ обеспечения образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, компонент мажорной сплайсосомы или компонент минорной сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) и соединение формулы (I) по любому из пп. 1-27, включающий приведение нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) в контакт с соединением формулы (I).

35. Способ по п. 34, где компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I).

36. 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. 1-27 или фармацевтической композицией по п. 28.

37. Способ по п. 36, где изменение предусматривает образование петли в нуклеиновой кислоте.

38. Способ по п. 36, где изменение предусматривает стабилизирование петли в

нуклеиновой кислоте.

39. Способ по п. 36, где изменение предусматривает удаление петли в нуклеиновой кислоте.

40. Способ по любому по любому из пп. 36-39, где нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.

41. Композиция для применения в лечении заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающего введение субъекту соединения формулы (I) по любому из пп. 1-27 или фармацевтической композиции по п. 28.

42. Композиция для применения по п. 41, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).

43. Композиция для применения по п. 41, 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.

44. Композиция для применения по п. 41, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение.

45. Композиция для применения по п. 41, где заболевание или нарушение предусматривает болезнь Хантингтона.

По доверенности