

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21)

202292868

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.01

(22) Дата подачи заявки
2021.04.08

(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

(31) 63/007,331; 63/044,318; 63/072,922;
63/126,494

(32) 2020.04.08; 2020.06.25; 2020.08.31;
2020.12.16

(33) US

(86) PCT/US2021/026481

(87) WO 2021/207554 2021.10.14

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

(72) Изобретатель:

**Рейнолдс Доминик, Леже Серж,
Сейлер Майкл У., Агравал Анант А.,
Вайанкур Фредерик, Смит Питер,
Хоппер Аллен Т., Праджанати Судип
(US), Суэдан Оливье (CA)**

(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.

202292868

A1

A1

202292868

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 575794EA/019

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет в отношении заявки на патент США № 63/007331, поданной 8 апреля 2020 года; заявки на патент США № 63/044318, поданной 25 июня 2020 года; заявки на патент США № 63/072922, поданной 31 августа 2020 года; и заявки на патент США № 63/126494, 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.

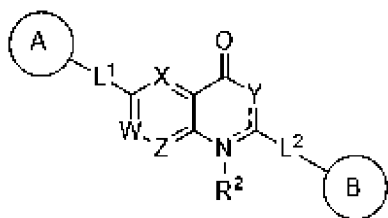
Сущность изобретения

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 формул (I), (III) или (V) 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), (III) или (V) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, таутомеров, стереоизомеров) и композиций на их основе, например, для целенаправленного воздействия, и в ряде вариантов осуществления связывания или образования комплекса, на нуклеиновую кислоту (например, pre-mRNA или компонента на основе нуклеиновой кислоты малого ядерного рибонуклеопротеина (snRNP) или сплайсосомы), белок (например, белковый компонент snRNP или сплайсосомы, например участник механизма сплайсинга, например один или несколько из snRNP U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac), или их комбинацию. В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для изменения композиции или

структуры нуклеиновой кислоты (например, pre-mRNA или mRNA (например, pre-mRNA и mRNA, которая происходит из pre-mRNA)), например, путем обеспечения повышения или понижения частоты сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления повышение или понижение частоты сплайсинга приводит к модулированию уровня вырабатываемого продукта гена (например, РНК или белка).

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, можно применять для предупреждения и/или лечения заболевания, нарушения или состояния, например заболевания, нарушения или состояния, связанного со сплайсингом, например альтернативным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I), (III) или (V) 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), (III) или (V) 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), (III) или (V) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры), и композиции на их основе являются применимыми для предупреждения и/или лечения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания у субъекта.

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

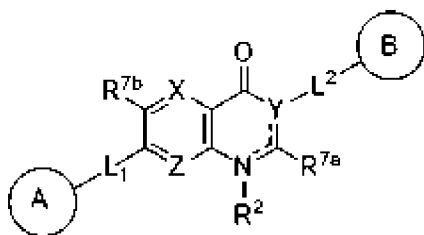


(I), или их фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат,

таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L¹, L², W, X, Y, Z, R² и их подпеременные определены, как описано в данном документе.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы

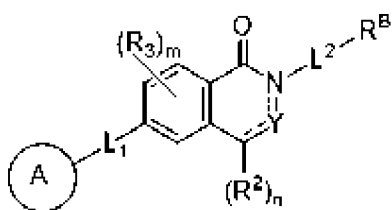
(III):



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

таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L^1 , L^2 , X, Y, Z, R^2 , R^{7a} , R^{7b} и их подпеременные определены, как описано в данном документе.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (V):



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

таутомер или стереоизомер, где каждый из A, R^B , L^1 , L^2 , Y, R^2 , R^3 , m, n и их подпеременные определены, как описано в данном документе.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V), например, в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани). В некоторых вариантах осуществления присутствие соединения формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V), 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение влечет за собой нежелательный или аберрантный сплайсинг. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, отличного от пролиферативного. В еще других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в лечении и/или предупреждении неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции для применения в обеспечении регуляции со снижением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или фармацевтической композицией на его основе. В некоторых вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно включают инструкции для введения соединения формул (I), (III) или (V) 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 одном из патенте 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, WO 2019/199972 и WO 2020/004594. 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 одном из патенте 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, WO 2019/199972 и WO 2020/004594, 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 C₁-C₁₀алкил (например, -CH₃). 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 - C_{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. не замещена ("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. не замещена ("незамещенный гетероалкил") или замещена ("замещенный гетероалкил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем.

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

осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце ("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 необязательно 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 кольцо с гетероатомом (например, 2-индолил), либо кольцо, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например, 6-10-членный гетероарил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. В каждом случае гетероарильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. не замещена ("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 тиadiaзолил. 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 пиазинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие три или четыре гетероатома, включают без ограничения триазинил и тетразинил соответственно. Иллюстративные 7-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азапинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные 5,6-бициклические гетероарильные группы включают без ограничения индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают без ограничения 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 (C_{10}), спиро[4.5]деканил (C_{10}) и т. п. Как иллюстрируют вышеуказанные примеры в определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является либо моноциклической ("моноциклический циклоалкил"), либо содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический циклоалкил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. "Циклоалкил" также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится в циклоалкильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. В каждом случае циклоалкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный циклоалкил") или замещена ("замещенный циклоалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

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

вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероциклический. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероциклический.

Иллюстративные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и титанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазилинил, оксадиазилинил и тиадиазилинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пиперидинил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил), тетрагидропиранил, дигидропиридинил, пиридионил (например, 1-метилпиридин-2-онил) и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения пиперазинил, морфолинил, пиридазинони (2-метилпиридазин-3-онил), пиримидинони (например, 1-метилпиримидин-2-онил, 3-метилпиримидин-4-онил), дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азапанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с C_6 арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинони 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 диазаспиронони (например, 2,7-диазаспиро[3.5]нони). 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 гетероциклильное кольцо), включают без ограничения азабициклооктанил (например, (1,5)-8-азабицикло[3.2.1]октанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемые в данном документе 6,8-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения азабициклононанил (например, 9-азабицикло[3.3.1]нонанил).

Термины "алкилен", "алкенилен", "алкинилен", "галогеналкилен", "гетероалкилен", "циклоалкилен" или "гетероциклилен", отдельно или в качестве части другого заместителя, означают, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкилена, гетероалкилена, циклоалкила или гетероциклила соответственно. Например, термин "алкенилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена. Алкиленовая, алкениленовая, алкиниленовая, галогеналкиленовая, гетероалкиленовая, циклоалкиленовая или гетероциклиленовая группа могут быть описаны как, например, C₁-C₆-членный алкилен, C₂-C₆-членный алкенилен, C₂-C₆-членный алкинилен, C₁-C₆-членный галогеналкилен, C₁-C₆-членный гетероалкилен, C₃-C₈-членный циклоалкилен или C₃-C₈-членный гетероциклилен, где термин "членный" относится к отличным от водорода атомам в рамках фрагмента. В случае гетероалкиленовой и гетероциклиленовой групп гетероатомы также могут занимать любой или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Более того, ориентация связывающей группы не подразумевается направлением, в котором изображена формула связывающей группы. Например, формула -C(O)₂R'- может представлять собой как -C(O)₂R'-, так и -R'C(O)₂-.

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

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

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

Применяемый в данном документе термин "нитро" относится к заместителю, содержащему два атома кислорода, связанные с атомом азота, например -NO₂.

Применяемый в данном документе термин "азотистое основание", применяемый в данном документе, представляет собой азотсодержащие биологические соединения, которые оказываются присоединенными к сахару в нуклеозиде - основном структурном элементе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Первичные, или встречающиеся в природе, азотистые основания представляют собой цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), сокращенно С, G, A, T и U соответственно. Поскольку A, G, C и T присутствуют в ДНК, такие молекулы называются ДНК-основаниями; при этом A, G, C и U называются РНК-основаниями. Аденин и гуанин принадлежат к классу двухкольцевых молекул,

называемому пурины (сокращенно R). Все из цитозина, тимина и урацила являются пиримидинами. Другие азотистые основания, которые не выполняют функцию частей генетического кода, называют термином - не встречающиеся в природе. В одном варианте осуществления азотистое основание может быть химически модифицировано, например, с помощью алкила (например, метила), галогена, -О-алкила или других модификаций.

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

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

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

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

такие как азот, могут иметь заместители, представляющие собой водород, и/или любой подходящий заместитель, описанный в данном документе, который удовлетворяет валентности гетероатомов и приводит к образованию устойчивого фрагмента.

Два или более заместителей необязательно могут быть присоединены с образованием арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклической групп. Такие так называемые заместители, обеспечивающие образование кольца, как правило, но не обязательно, оказываются присоединенными к циклической основной структуре. В одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к одному члену основной структуры. Например, два заместителя, обеспечивающие образование кольца, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления заместители, обеспечивающие образование кольца, присоединены к несмежным членам основной структуры.

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

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. В одном варианте осуществления стереохимия, изображенная в соединении, является скорее относительной, чем абсолютной. Изомеры могут быть выделены из смеси с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (HPLC) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены с помощью путей асимметричного синтеза. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY,

1962) и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Данное изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе, в виде отдельных изомеров, практически не содержащих других изомеров и в качестве альтернативы в виде смеси различных изомеров.

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

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

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

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

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

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

Соединение, описанное в данном документе, также может содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) относится к количеству, достаточному для получения требуемого биологического ответа, т. е. лечения состояния. Как будет понятно специалисту в данной области техники, эффективное количество соединения формул (I), (III) или (V) может варьироваться в зависимости от факторов, таких как требуемый биологический результат, фармакокинетика соединения, состояние, подлежащее лечению, способ 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 формул (I), (III) или (V) представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении состояния или задерживания 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 лечению, которое предусматривает введение средства терапии, например, введение соединения, описанного в данном документе (например, соединения формул (I), (III) или (V)) до начала проявления 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 начала проявления или подавлению прогрессирования одного или нескольких симптомов, проявлений или лежащему 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 формул (I), (III) или (V)). 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 другом 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 "осуществлять лечение" 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.

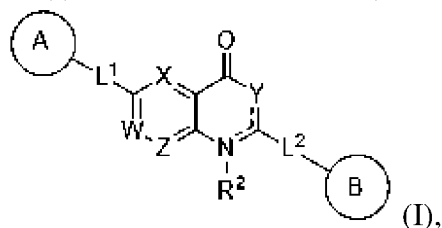
"Пролиферативное заболевание" относится к заболеванию, которое возникает вследствие аномального увеличения в объеме из-за размножения клеток (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть связано с: 1) патологической 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

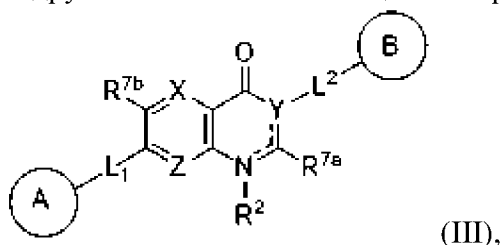
В одном аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ или N; Y представляет собой N, N(R^{4a}), $C(R^{4b})$ или $C(R^{4b})(R^{4c})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R^{4a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый из R^{4b} и R^{4c} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген или -OR^A; каждый R^5 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, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^8 независимо представляет

собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил, C₁-C₆-алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-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 R¹⁰; каждый R^D независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил или C₁-C₆-алкиленгетероарил; каждый R¹⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или галоген; и x равняется 0, 1 или 2.

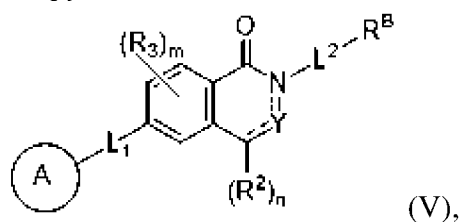
В другом аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; каждый из L¹ и L² независимо отсутствует, представляет собой C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁸)-, -N(R⁸)C(O)- или -C(O)N(R⁸)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁹; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) или N; Y представляет собой N, C или C(R^{4b}), где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C₁-C₆-алкиленарил, C₁-C₆-алкениленарил, C₁-C₆-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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁵; 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 R⁵; R² отсутствует, представляет собой водород или C₁-C₆-алкил; R³ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R^{4b} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил или C₁-C₆-галогеналкил; каждый R⁵

независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁶; каждый R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; R^{7a} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано, оксо или -OR^A; R^{7b} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано или -OR^A; каждый R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил, C₁-C₆-алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-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 R¹⁰; каждый R^D независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил или C₁-C₆-алкиленгетероарил; каждый R¹⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или галоген; и x равняется 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; R^B представляет собой B, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил, где алкил и гетероалкил замещены одним или несколькими R¹⁰; B представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; каждый из L¹ и L² независимо отсутствует, представляет собой C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁹; Y представляет собой N, C(R^{6a}) или C(R^{6a})(R^{6b}), где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой

одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 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, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7 ; R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или галоген; каждый R^7 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$, 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^9 ; каждый R^D 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 из R^9 и R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген; n равняется 0, 1 или 2; m равняется 0, 1, 2 или 3; и x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) R^B представляет собой В, где В представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 .

Как в общем описано в данном документе, для соединений формул (I), (III) и (V) каждый из А или В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, например моноциклический циклоалкил,

моноциклический гетероцикл, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. Моноциклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов в кольце (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой моноциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R¹.

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

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

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, например трициклический циклоалкил, трициклический гетероциклил, трициклический арил или трициклический гетероарил. Трициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, которое содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, содержащее от 6 до 24 атомов в кольце (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими 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 или В независимо представляют собой азотсодержащий гетероциклил, например гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. Один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероциклила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащий гетероциклил является моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой гетероциклил, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой азотсодержащий гетероциклил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов, например один или несколько из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов азота азотсодержащего гетероциклила замещены, например, с помощью R^1 .

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

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

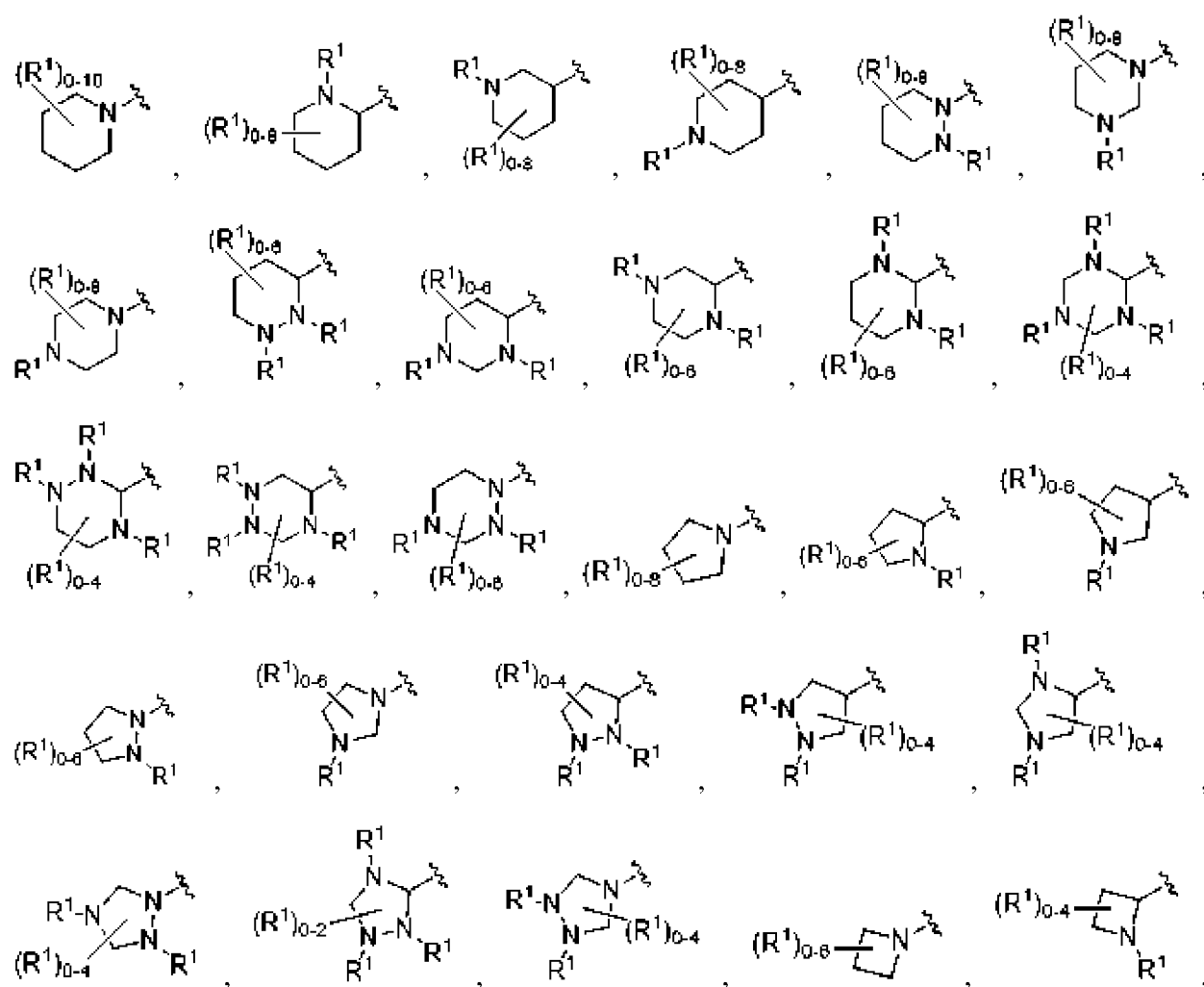
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах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

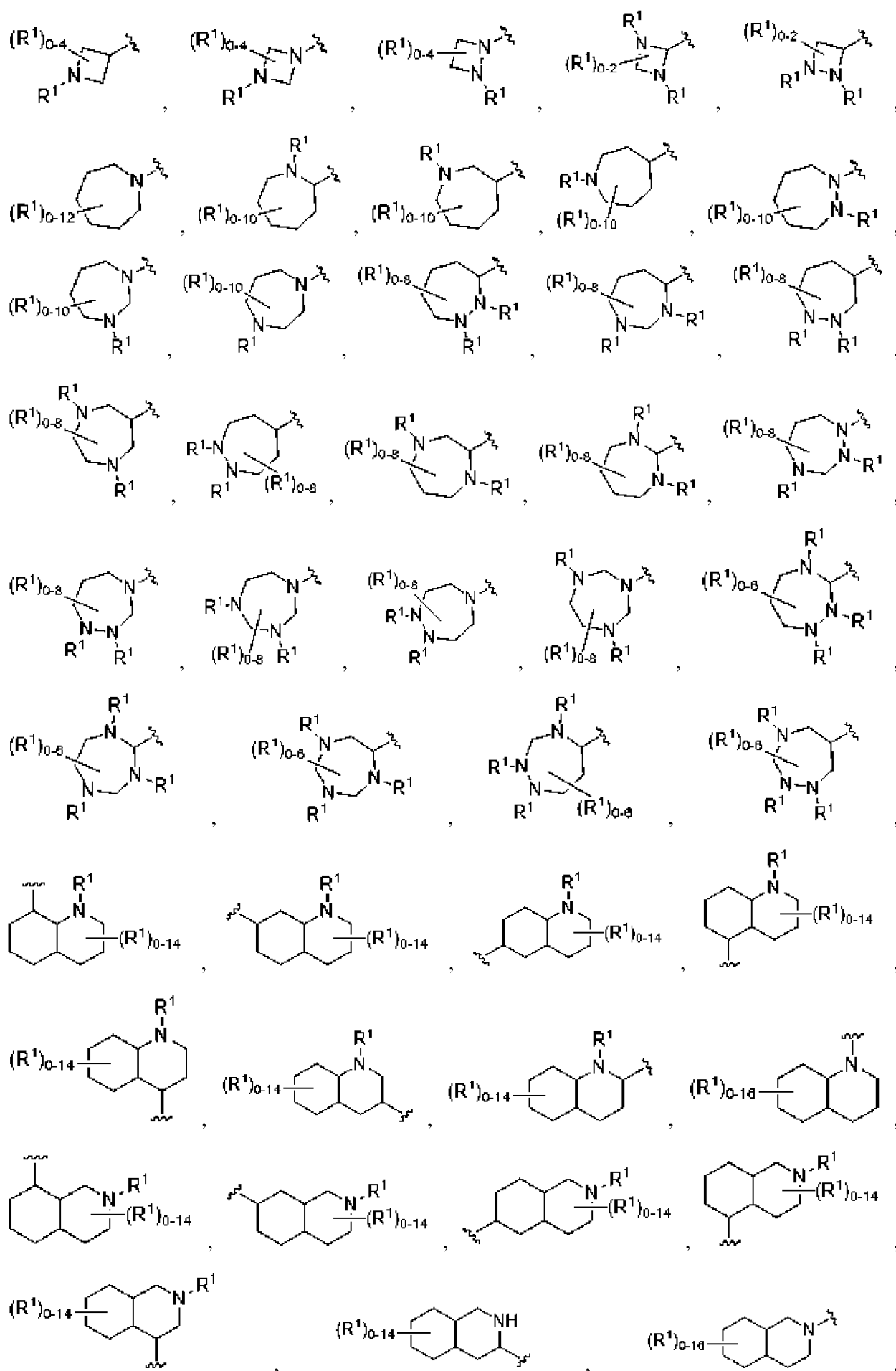
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота. Один или несколько атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила или гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых

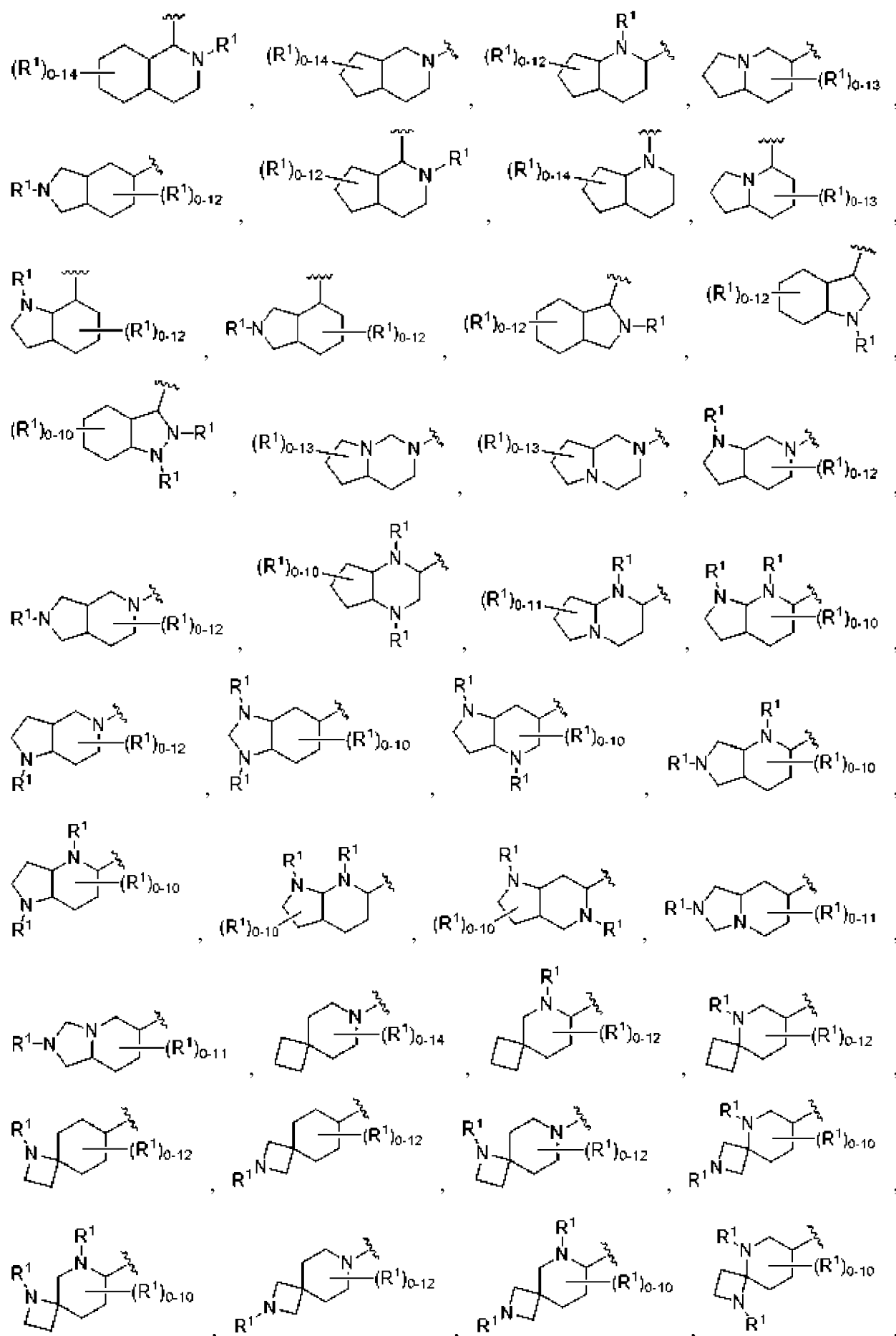
вариантах осуществления один или несколько атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероцикла или гетероарила замещены, например, с помощью R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероцикл или гетероарил, содержащий один или несколько дополнительных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

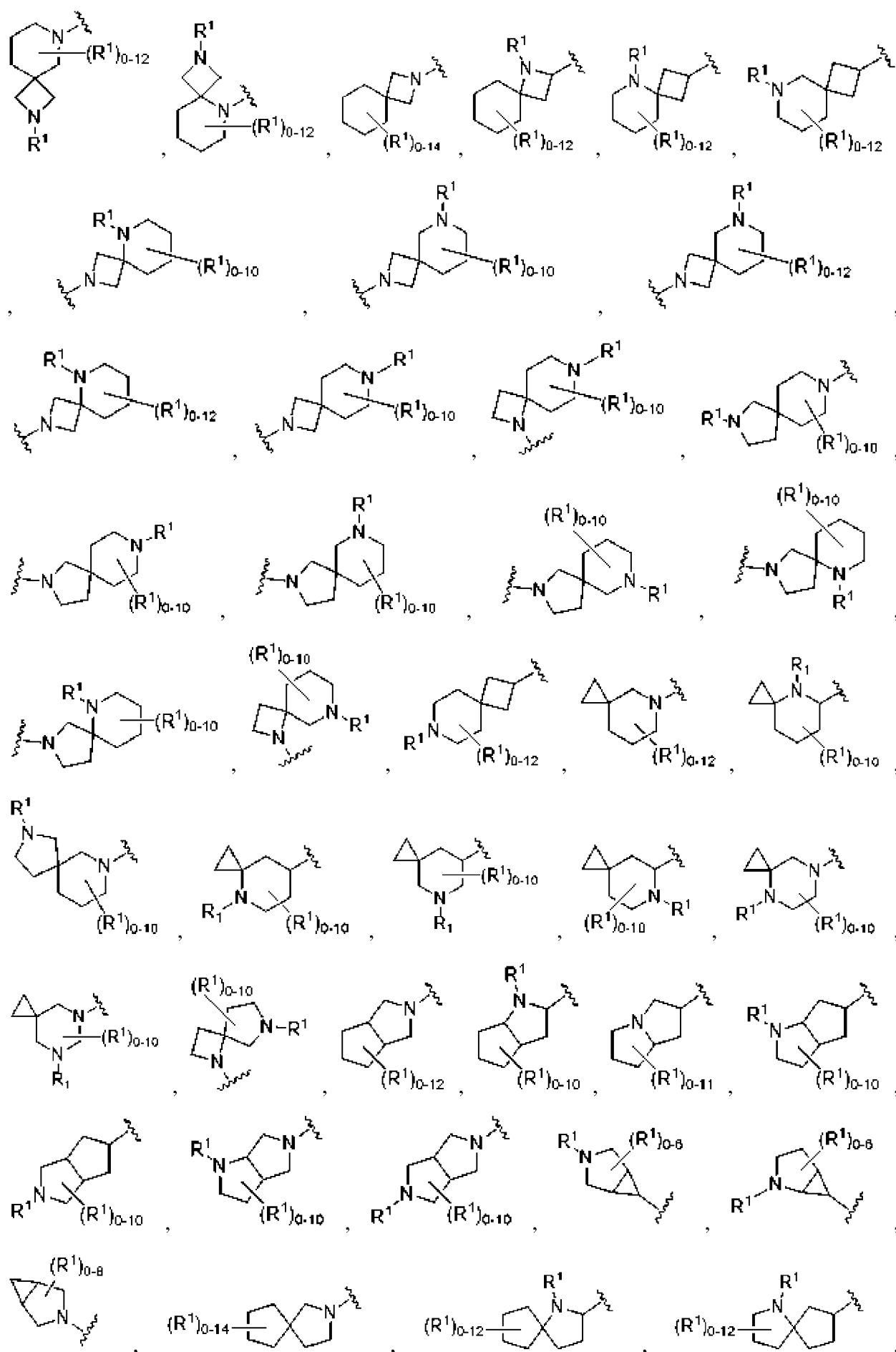
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий бициклический гетероарил (например, 9-членный азотсодержащий бициклический гетероарил), который необязательно замещен одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 4 атома азота. Один или несколько атомов азота 9-членного бициклического гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, замещенный одной или несколькими R^1 .

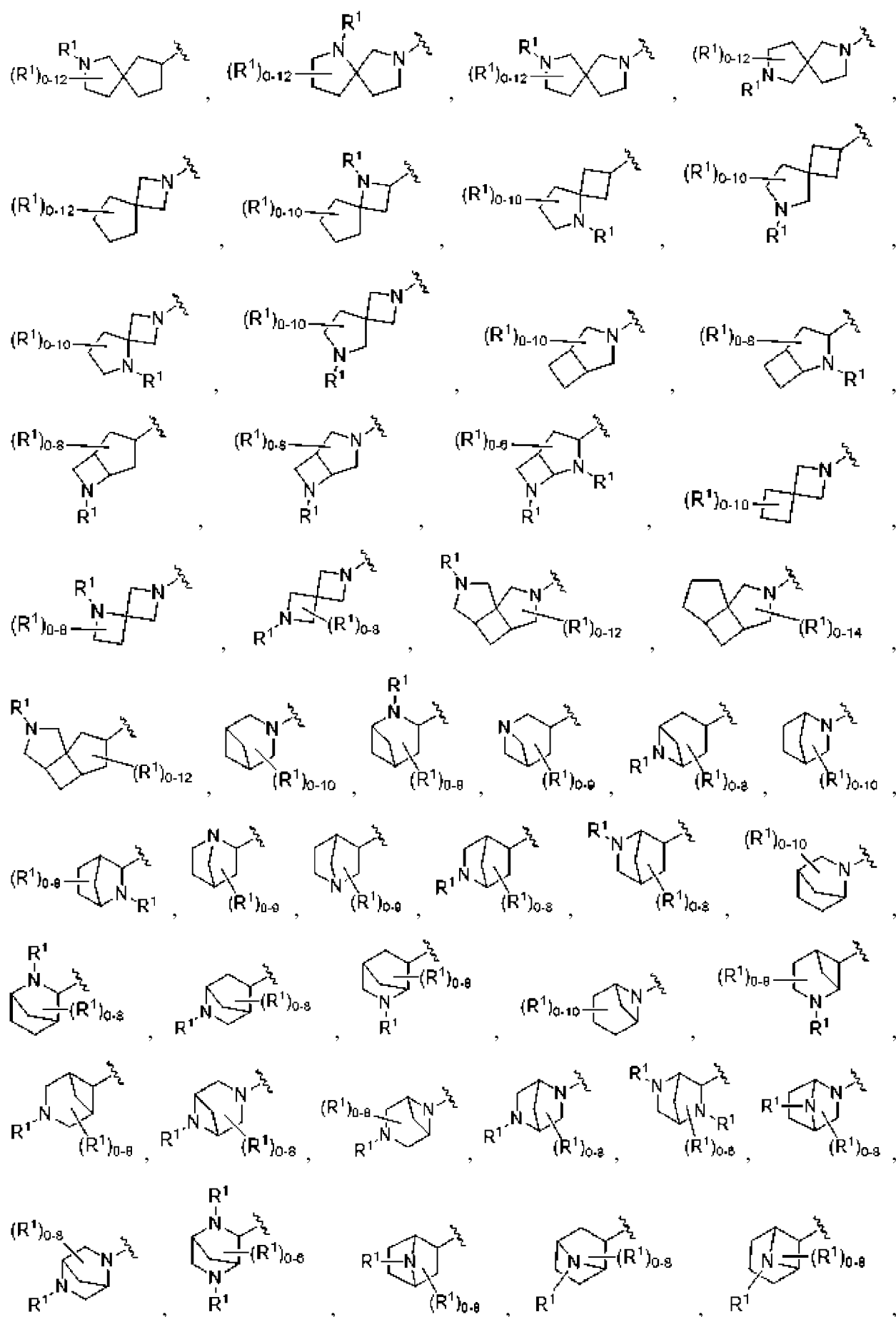
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из

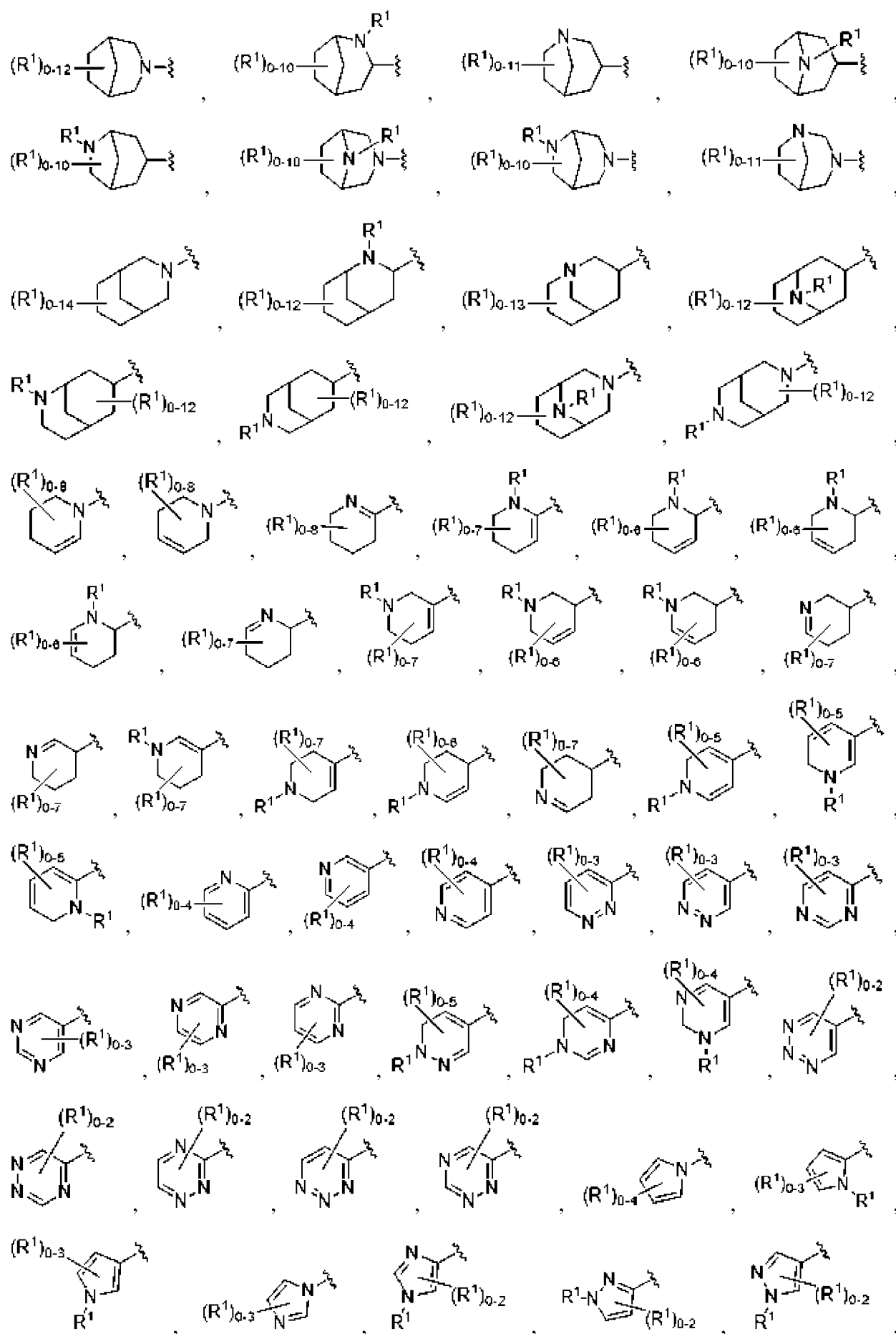


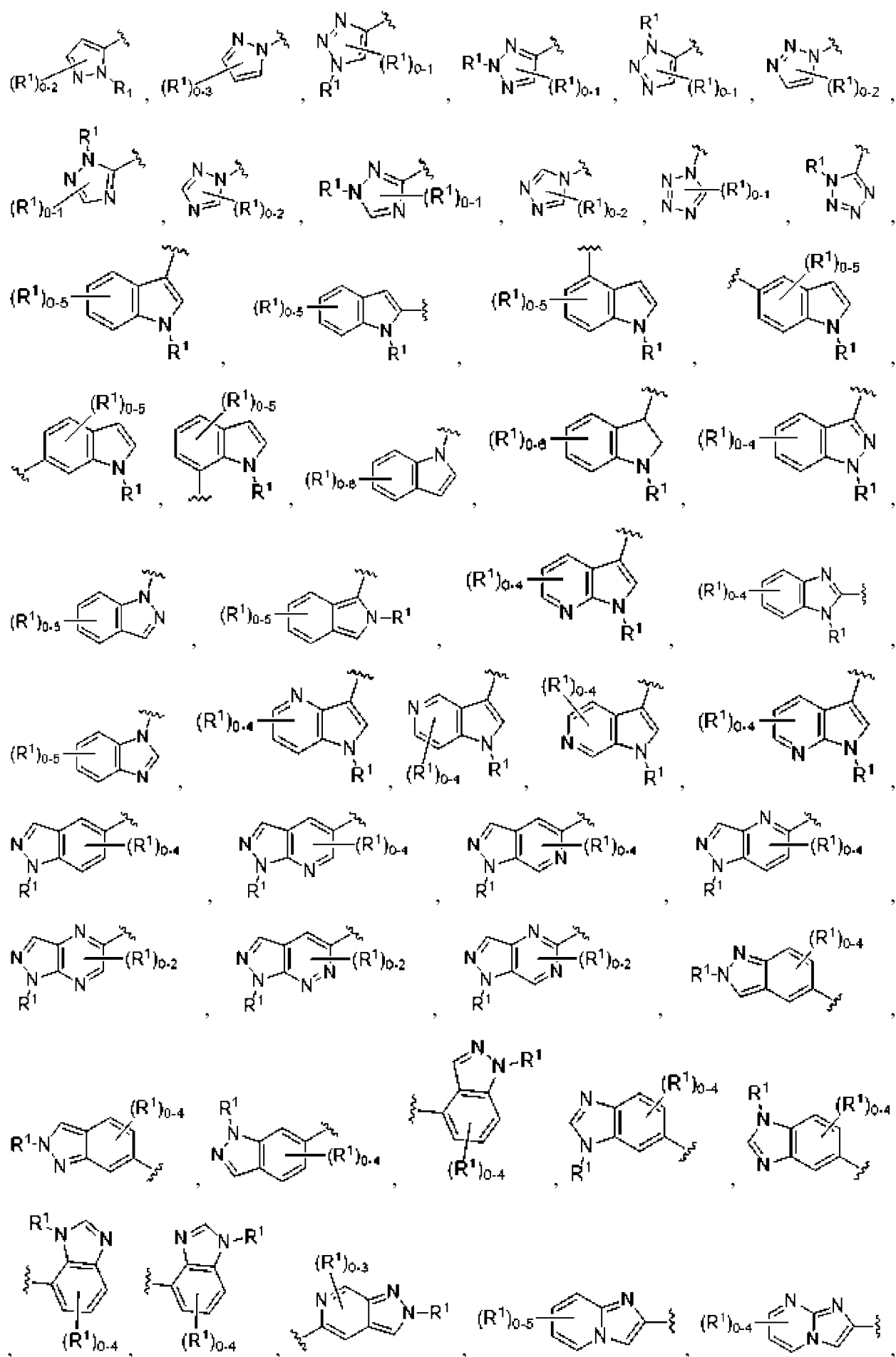


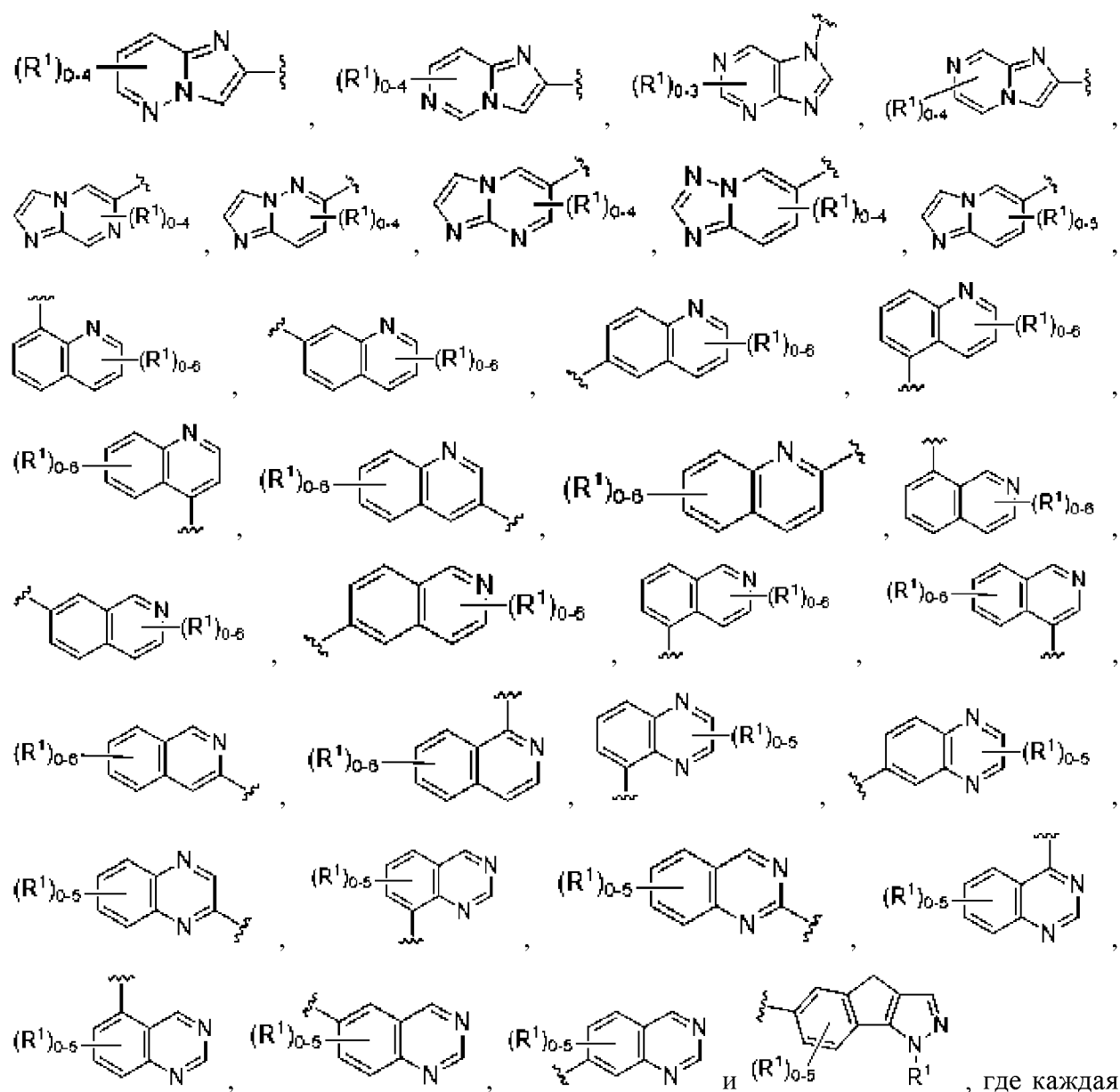






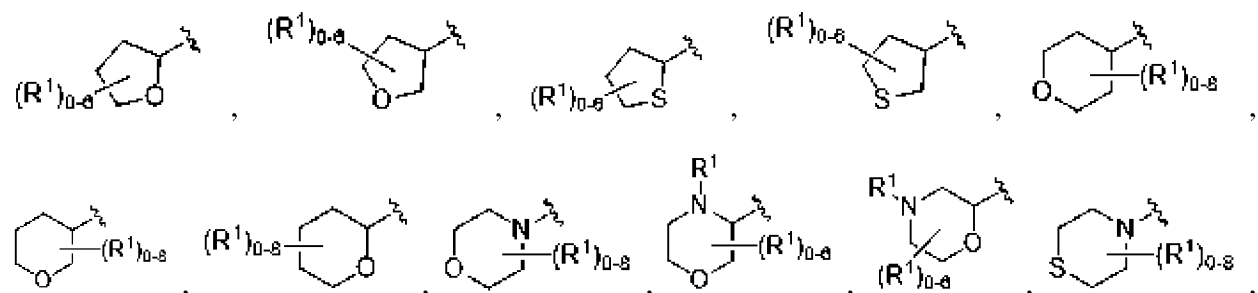


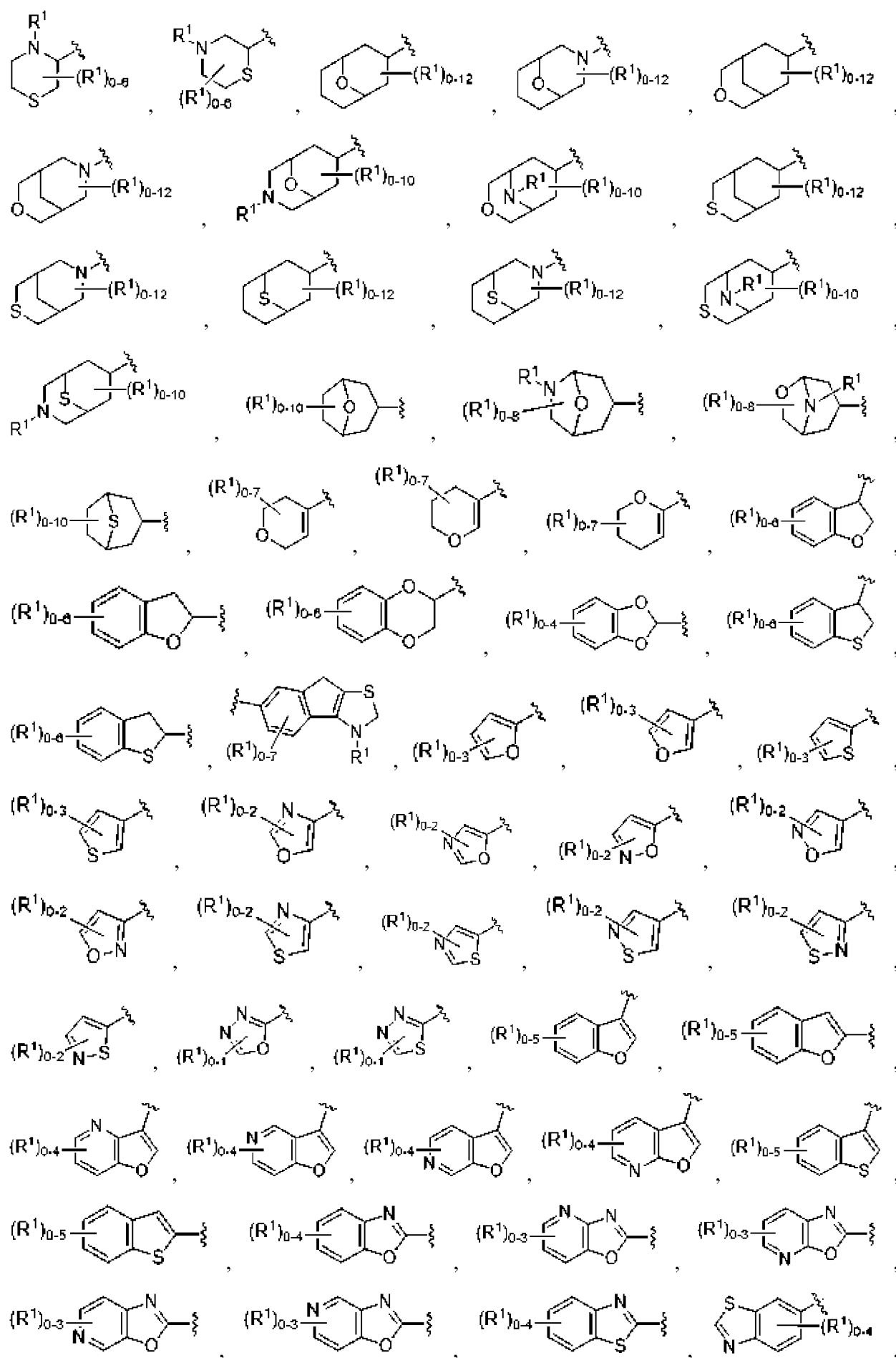


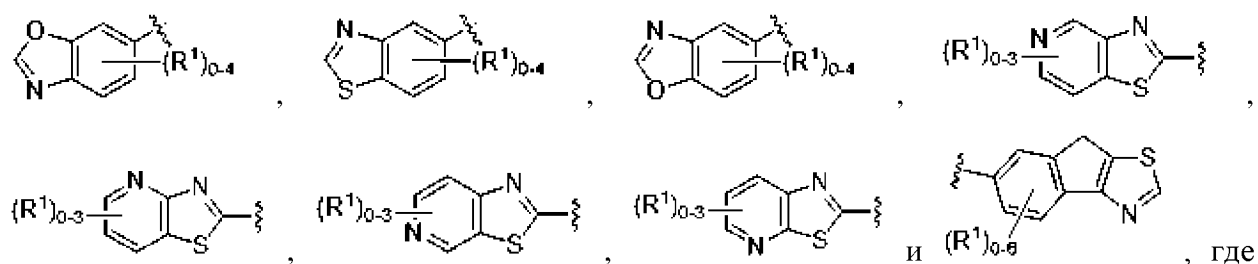


R^1 является такой, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо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

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

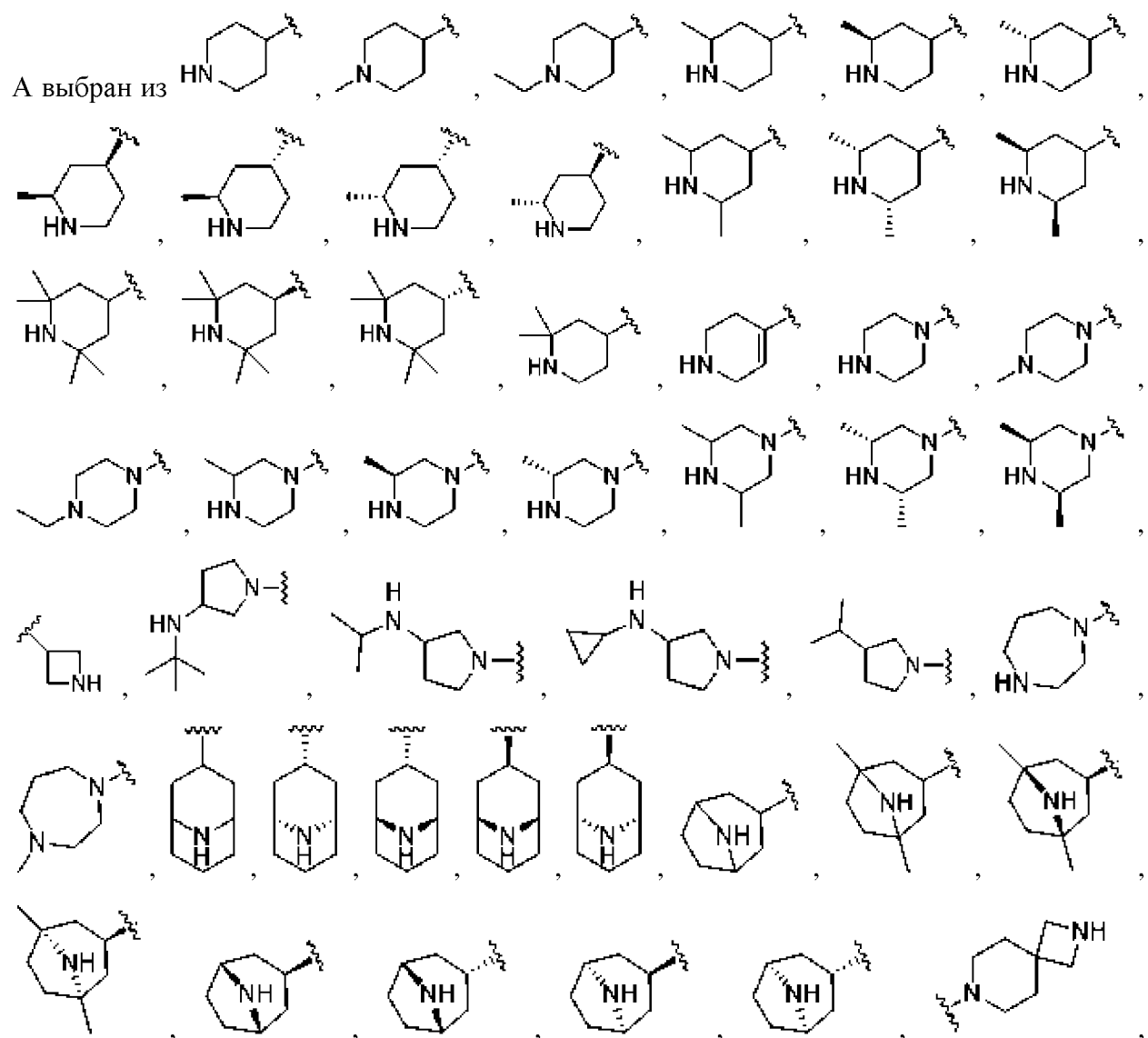


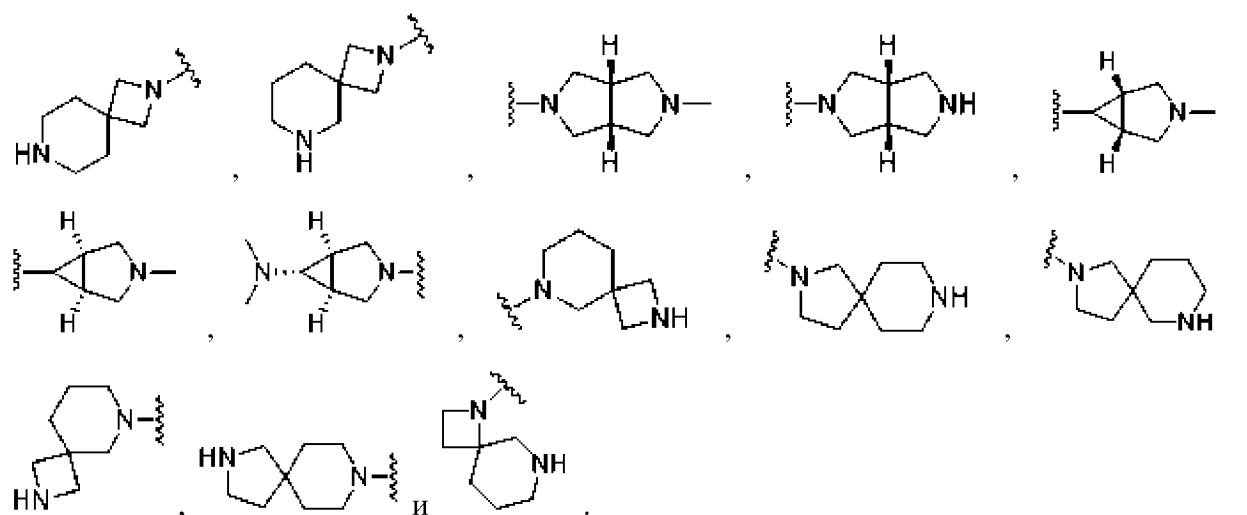


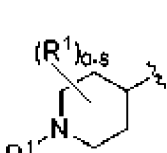
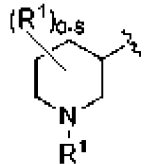


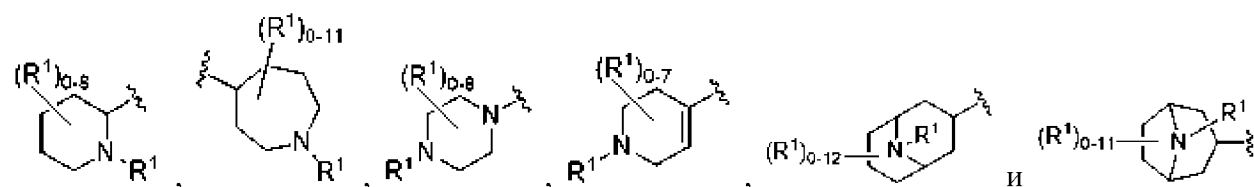
каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А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

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления

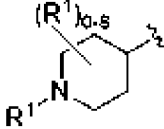
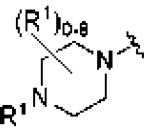


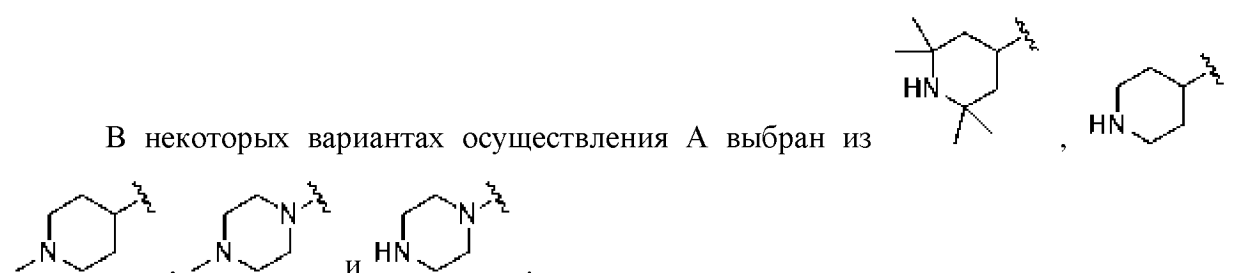


В некоторых вариантах осуществления А выбран из , ,

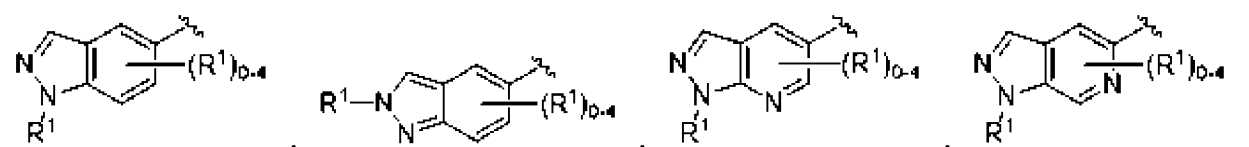


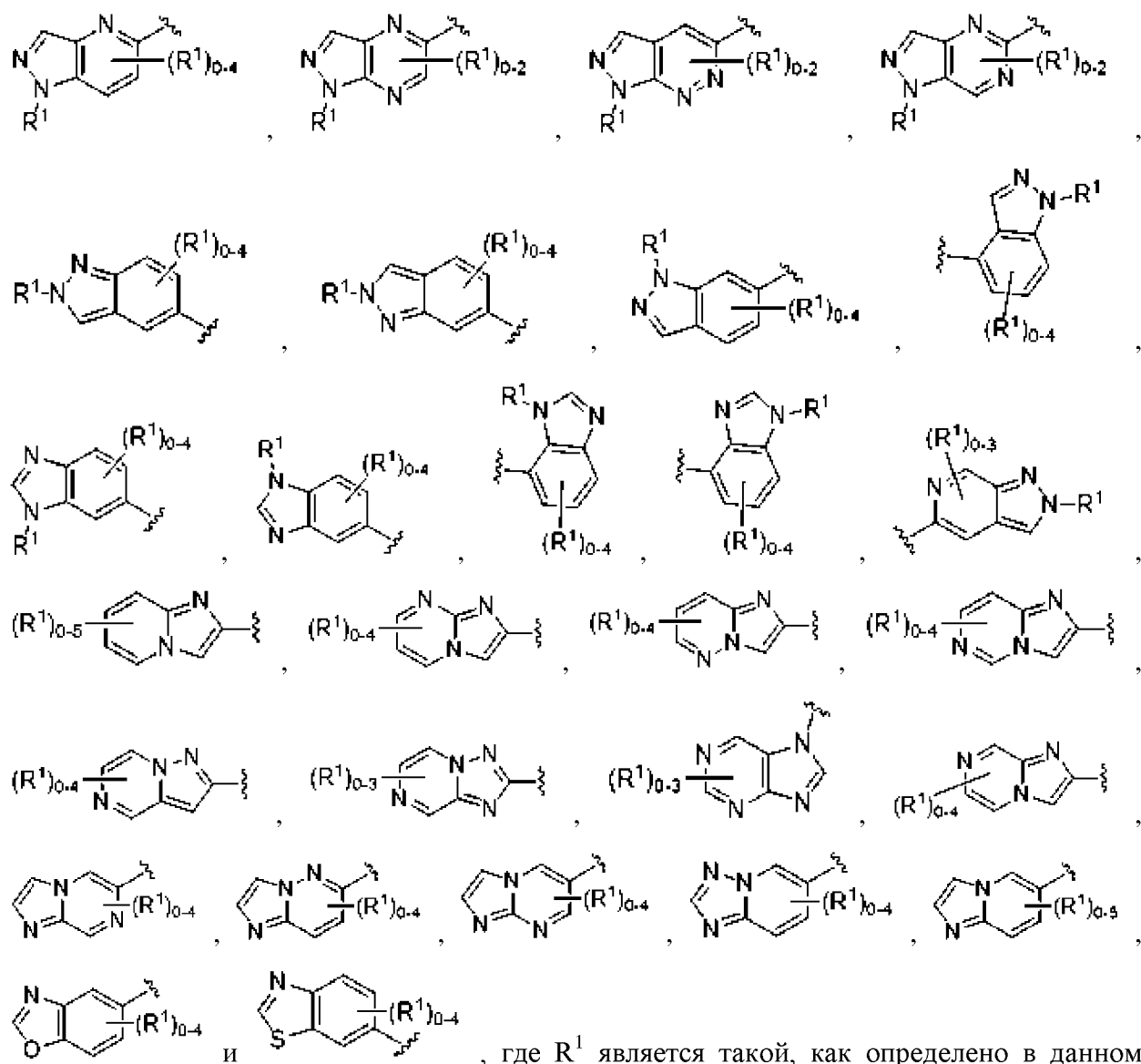
, где R^1 является такой, как определено в данном документе.

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

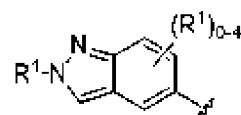
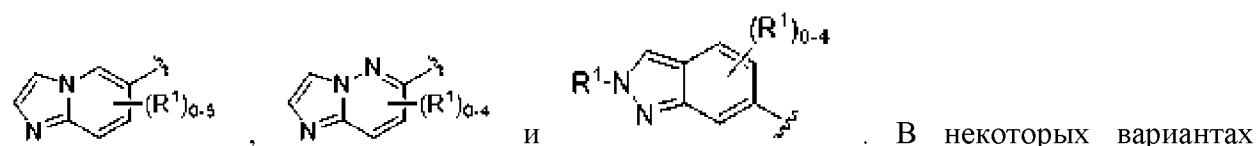
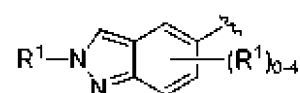


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

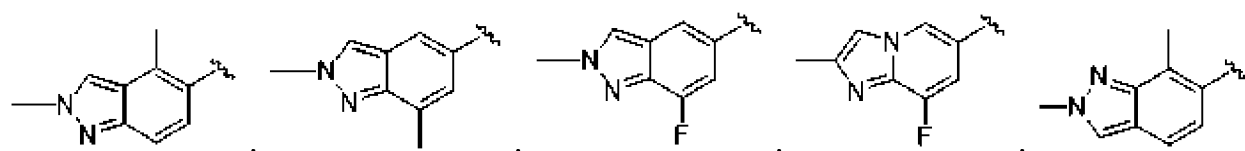


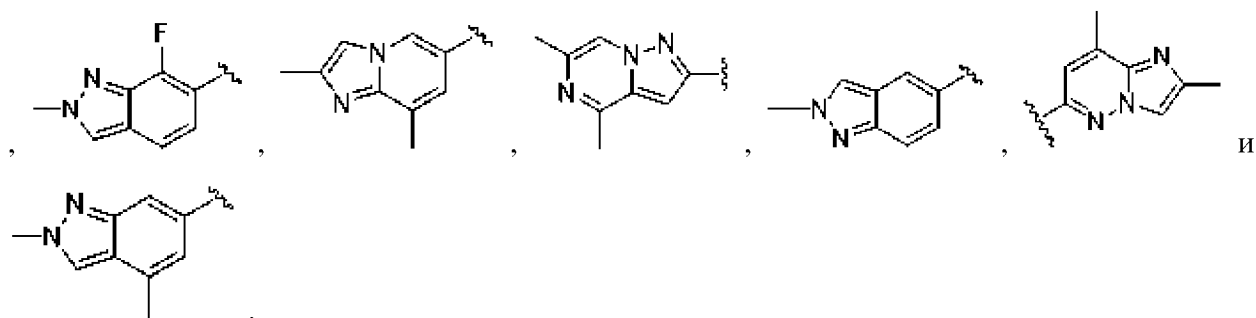


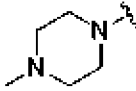
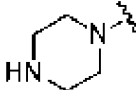
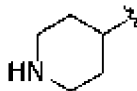
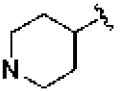
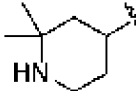
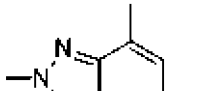
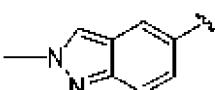
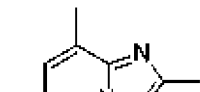
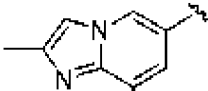
В некоторых вариантах осуществления А выбран из



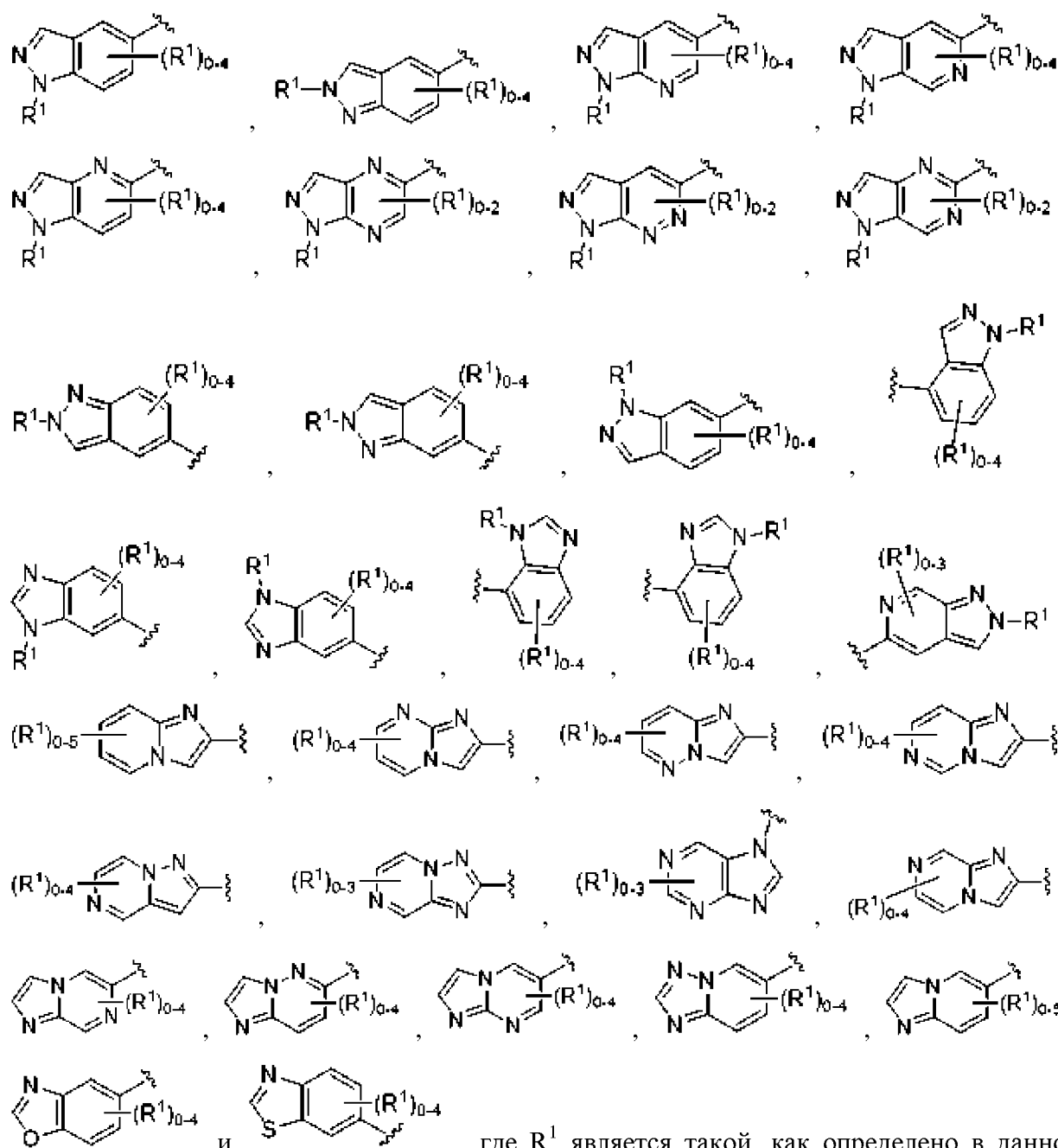
осуществления А представляет собой



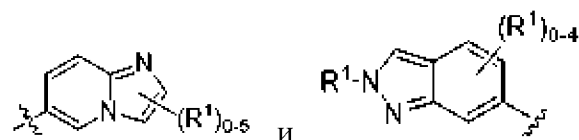


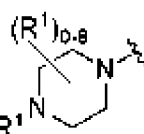
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых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

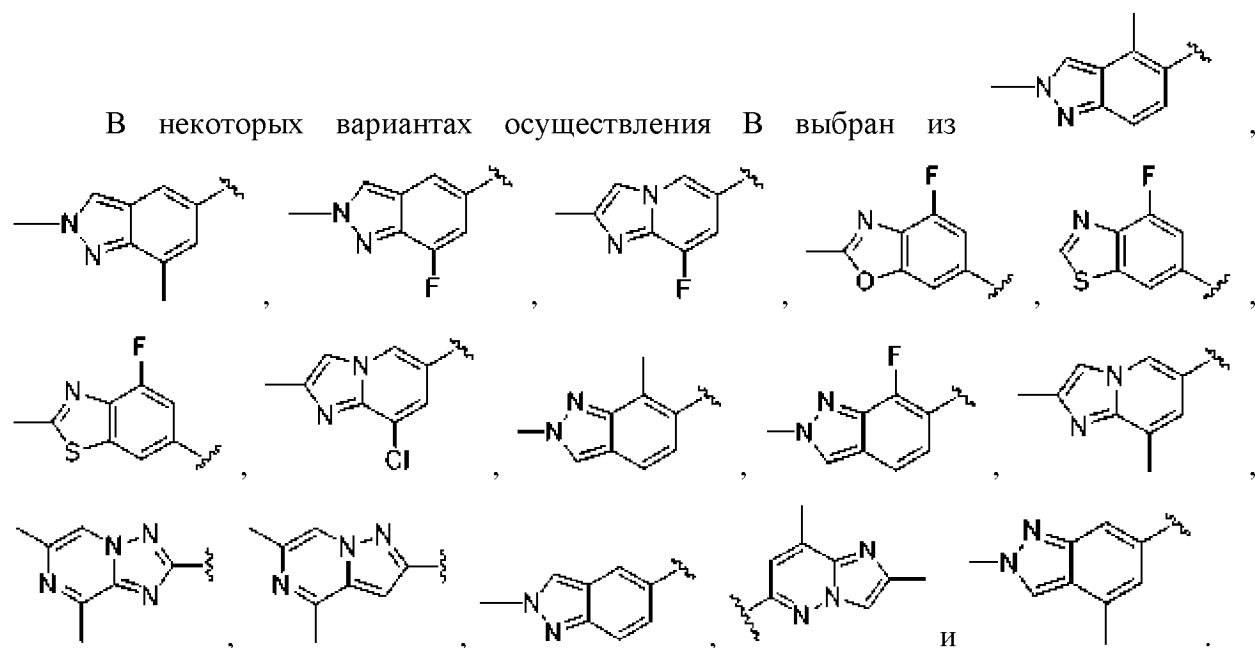
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



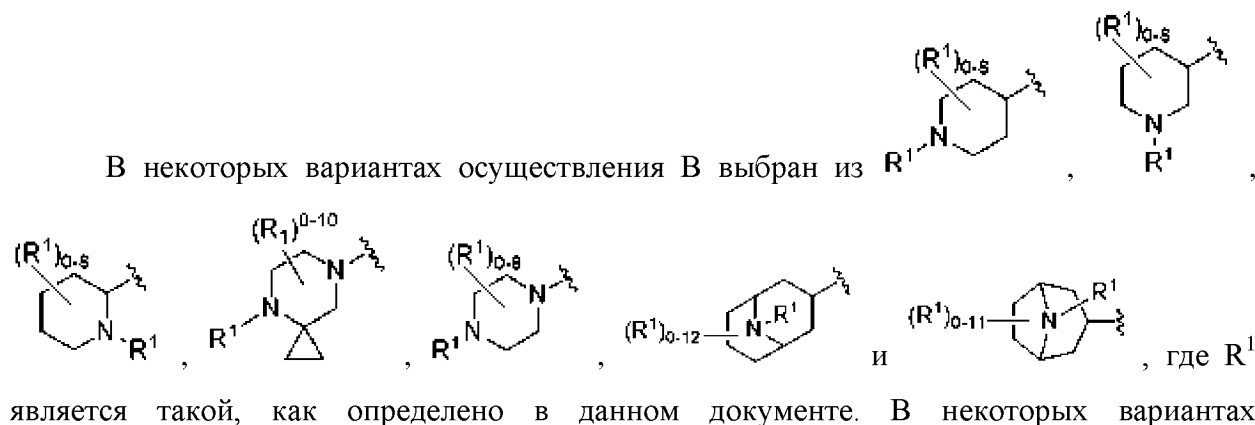
документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



представляет собой  , где R¹ является такой, как определено в данном документе.



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий гетероцикл.



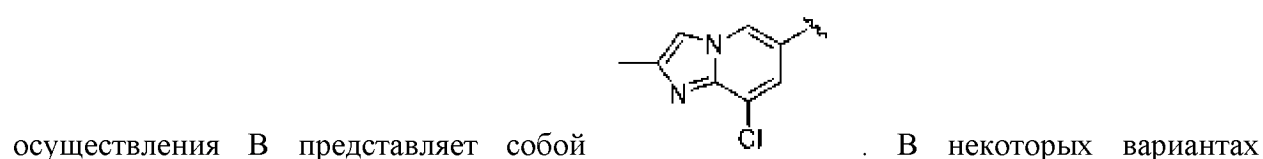
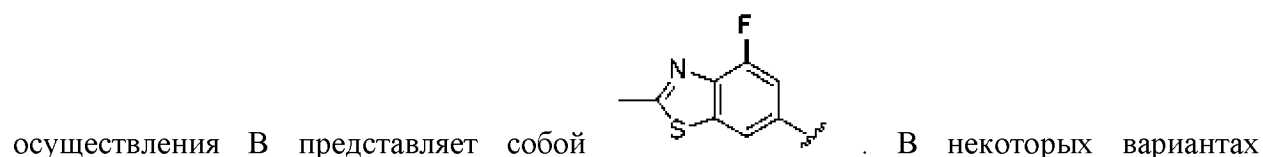
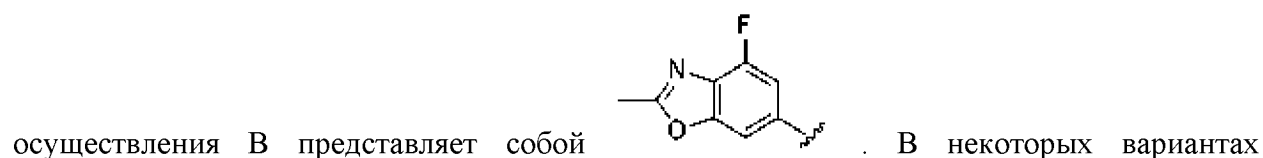
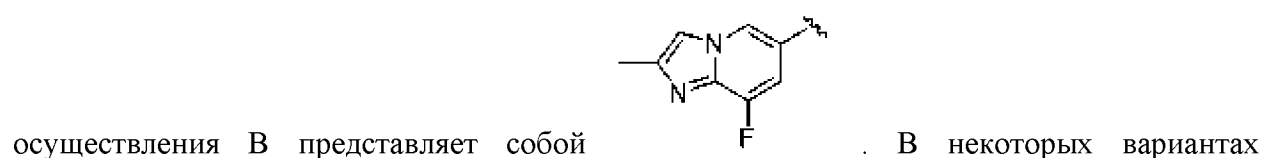
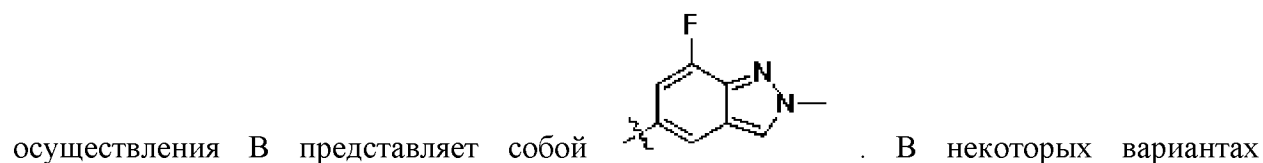
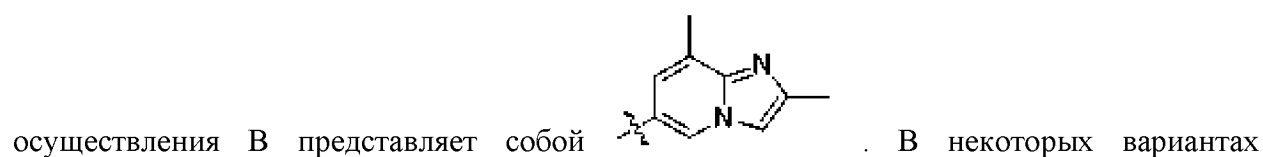
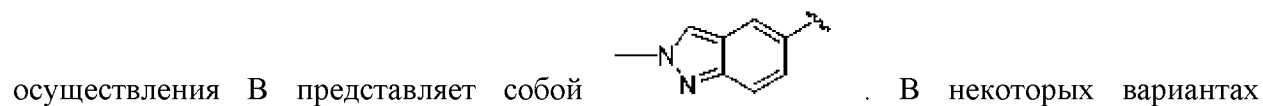
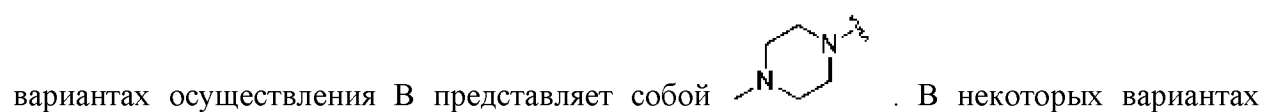
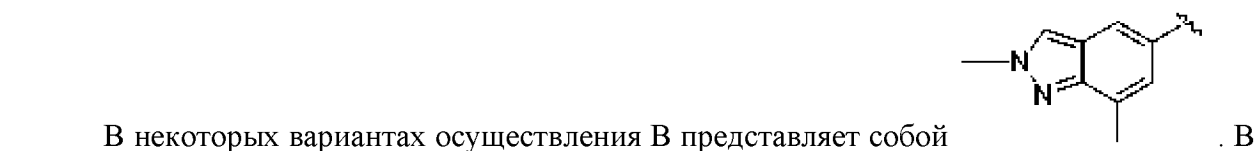
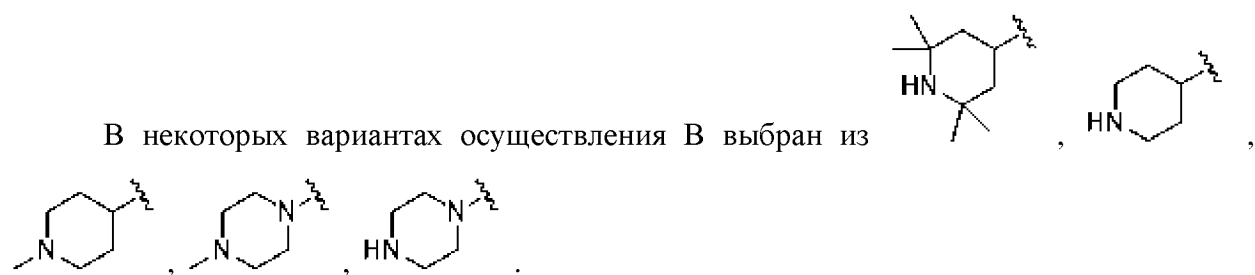
осуществления В выбран из

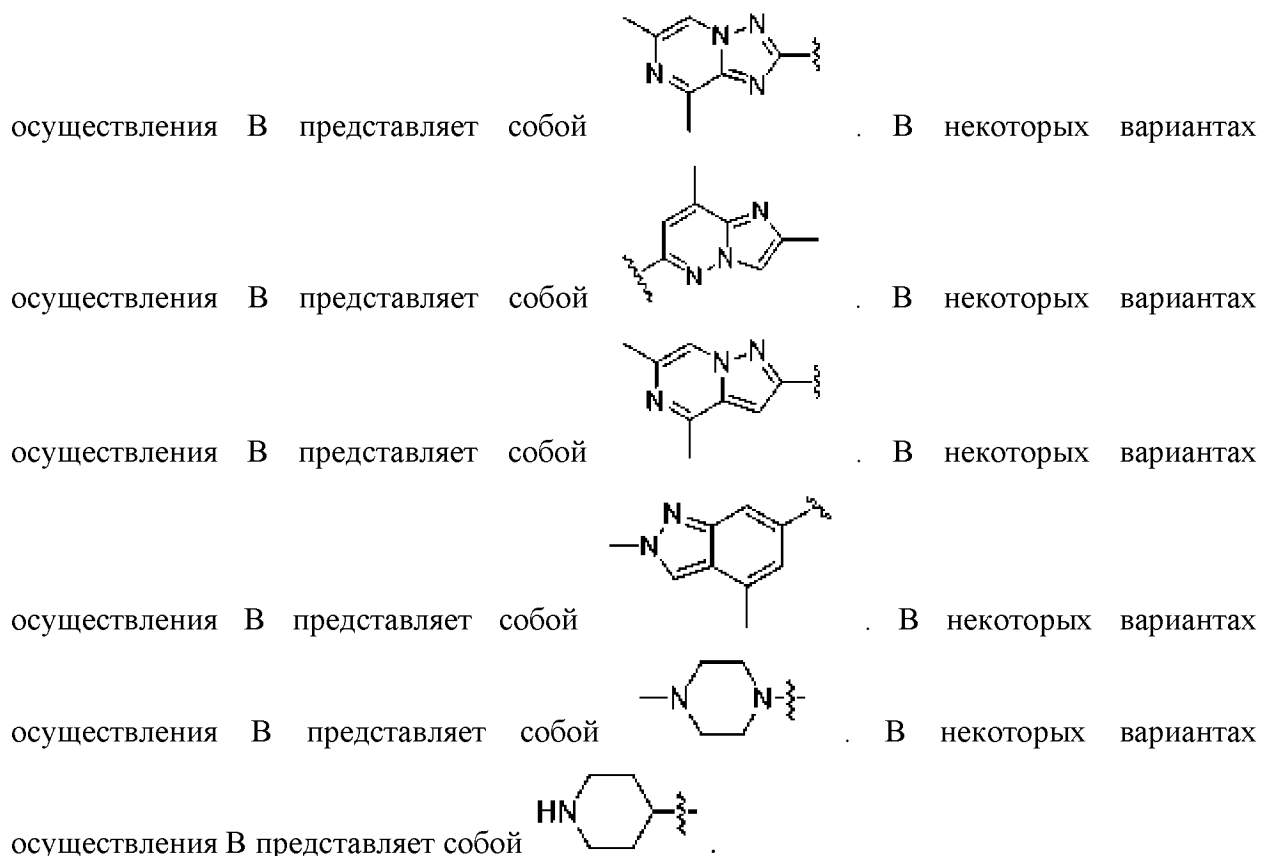
, где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

выбран из

и

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





Как в общем описано применительно к формулам (I), (III) и (V), каждый из L^1 и L^2 может независимо отсутствовать или относиться к C_1 - C_6 -алкиленовой, C_1 - C_6 -гетероалкиленовой, -O-, -C(O)-, -N(R⁸)-, -N(R⁸)C(O)- или -C(O)N(R⁸)-группе, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁹. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен (например, -N(CH₃)-). В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует или представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкилен (например, -N(CH₃)-).

Как в общем описано применительно к формуле (I), каждый из W, X и Z может независимо представлять собой N или C(R³). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH). В некоторых вариантах

осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

Как в общем описано применительно к формуле (I), Y может представлять собой N, $N(R^{4a})$, $C(R^{4b})$ или $C(R^{4b})(R^{4c})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $N(R^{4a})$ или $C(R^{4b})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{4b})$ (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления W и X независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления W и X независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления W и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления W и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой $N(R^{4a})$. В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой CH, и Y представляет собой NH.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W и X независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W и X независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо

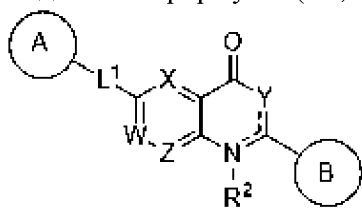
представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой CH, и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R^2 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления A замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления B замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) A представляет собой бициклический гетероарил, и B представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый из W, X и Z независимо не представляет собой $C(R^3)$, например, (CH). В некоторых вариантах осуществления формулы (I) соединение не представляет собой соединение, раскрытое в WO 2020/004594.

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

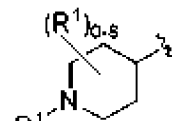


(I-a), или его фармацевтически приемлемые соль,

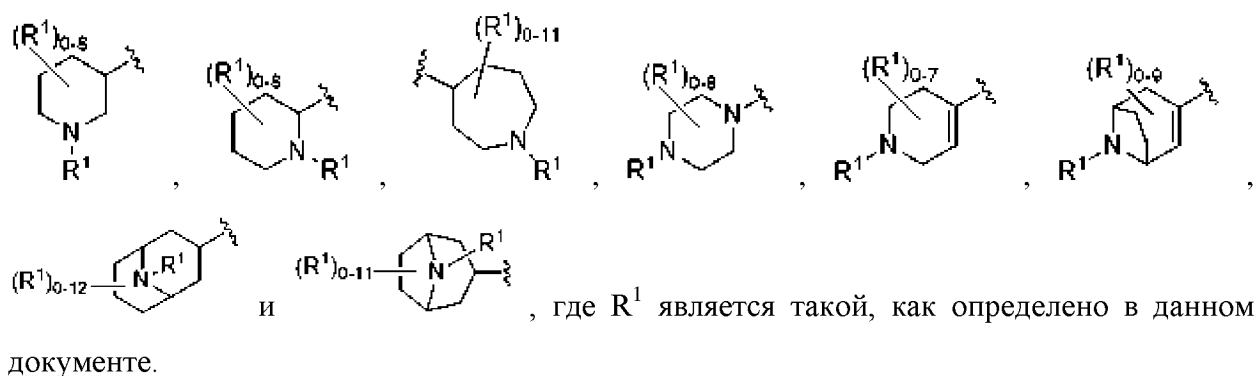
сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L^1 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ или N; Y представляет собой N, N(R^{4a}), $C(R^{4b})$ или $C(R^{4b})(R^{4c})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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,

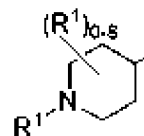
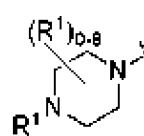
гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^{4a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый из R^{4b} и R^{4c} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген или $-OR^A$; каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^6 ; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^9 независимо 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 $-C(O)OR^D$; 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 R^D 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; и x равняется 0, 1 или 2.

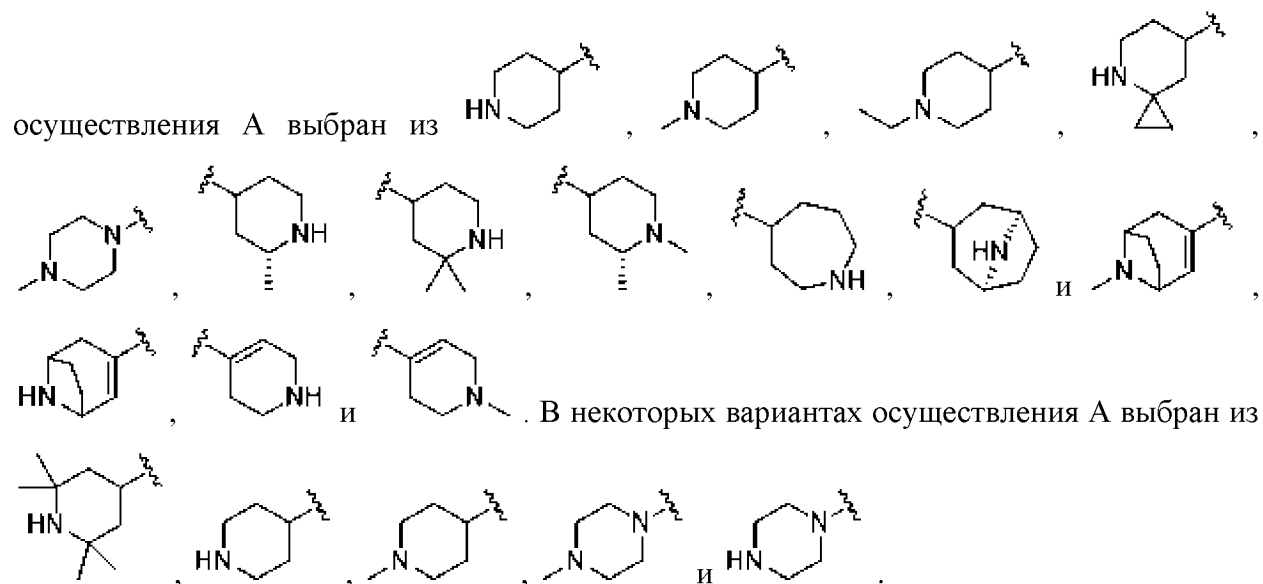
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный



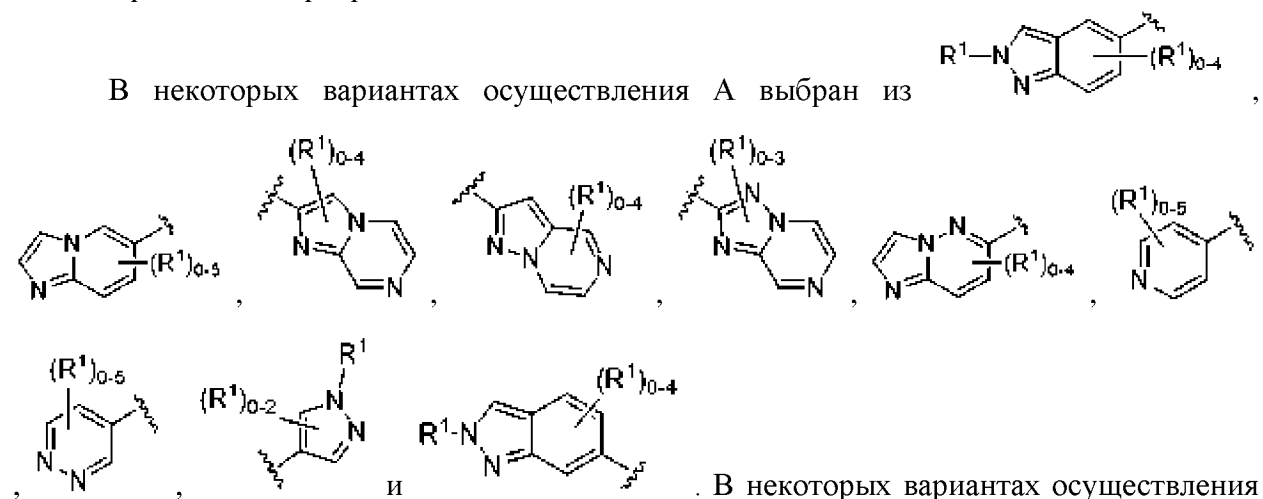
пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

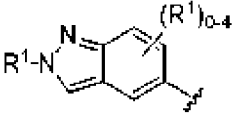


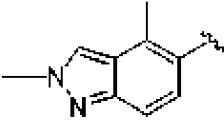
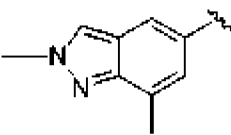
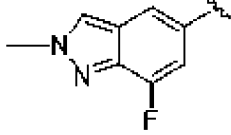
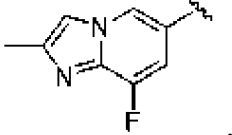
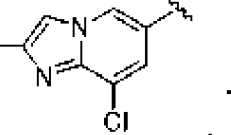
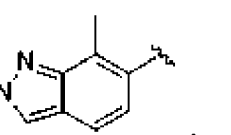
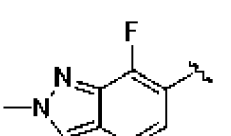
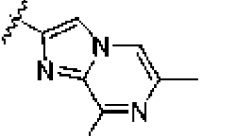
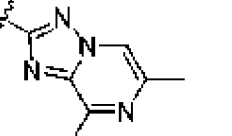
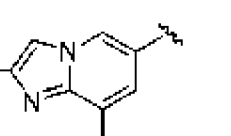
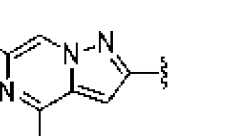
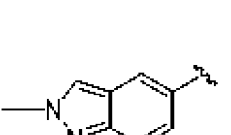
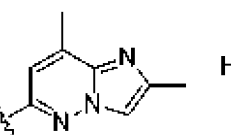
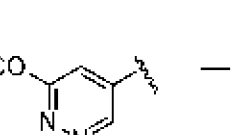
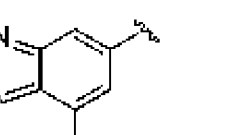
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и  , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

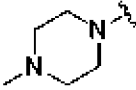
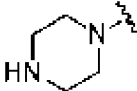
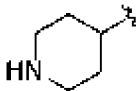
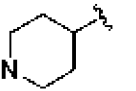


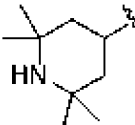
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

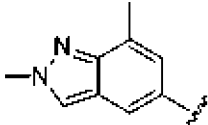


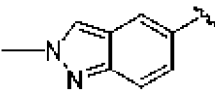
А представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном

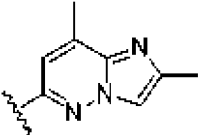
документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из , , , , , , , , , , , , ,  и .

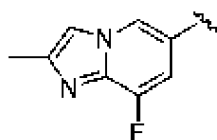
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

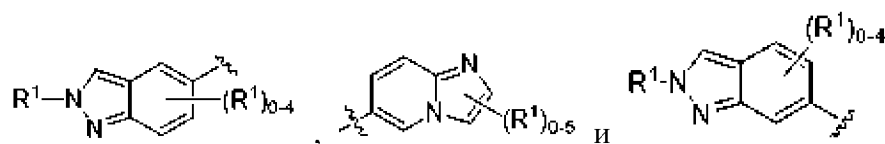
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

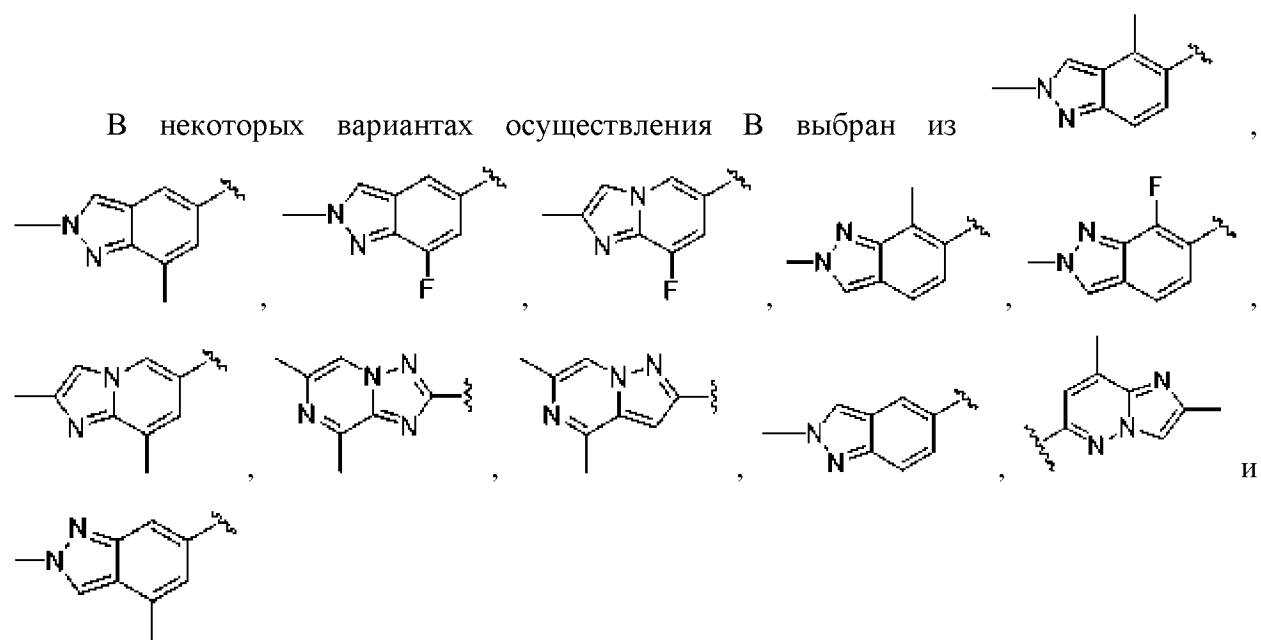
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

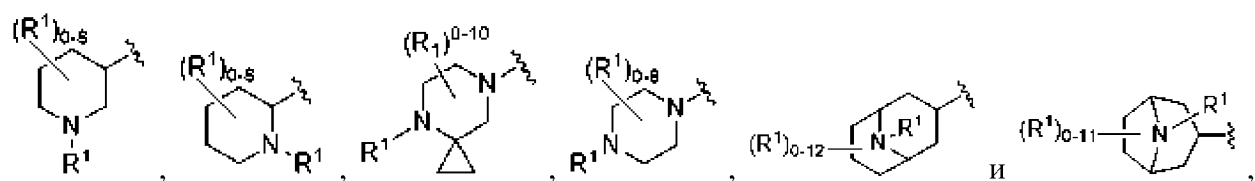


осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий

гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В выбран из ,

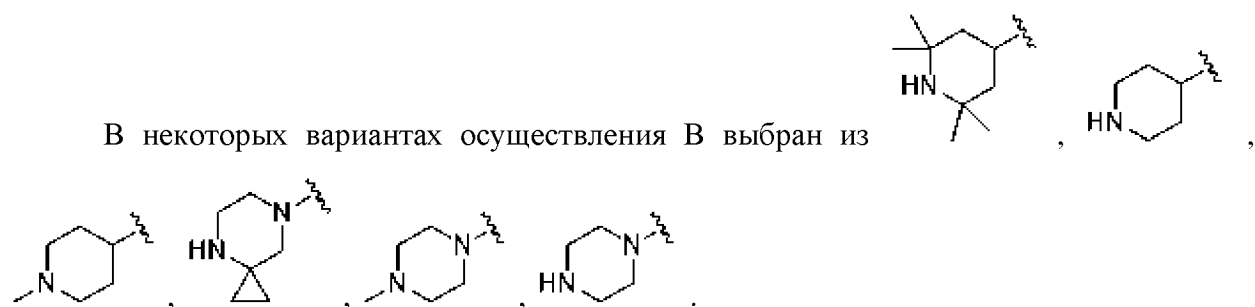


где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

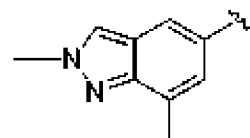
осуществления В выбран из , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

выбран из и , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

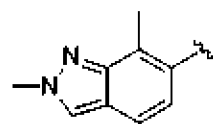
В некоторых вариантах осуществления В выбран из



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

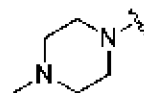


некоторых вариантах осуществления В представляет собой



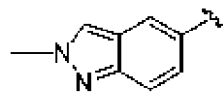
. В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой



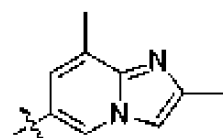
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



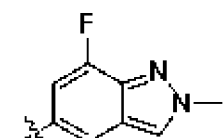
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой

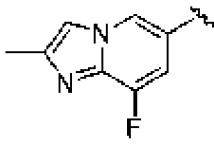
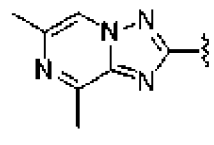
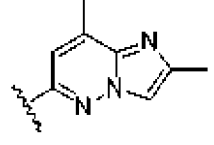
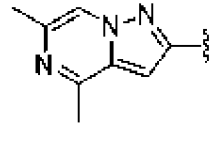
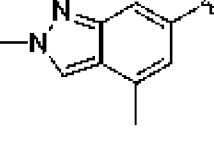
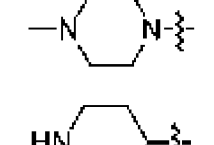
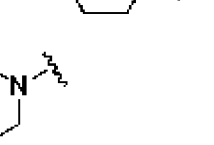
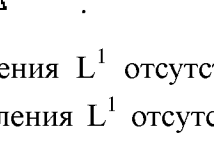


. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



. 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 L^1 отсутствует или представляет собой $N(CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $N(CH_3)$.

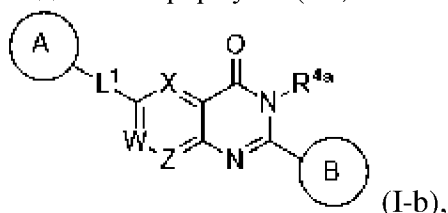
В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z может независимо представлять собой N или $C(R^3)$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления А замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления В замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероарил, и В представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый из W, X и Z независимо не представляет собой $C(R^3)$, например, (CH).

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

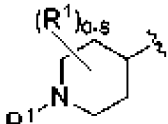
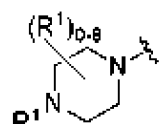


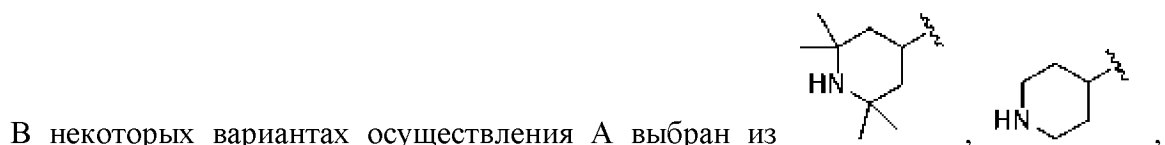
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L^1 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ или N; 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R^{4a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 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, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -

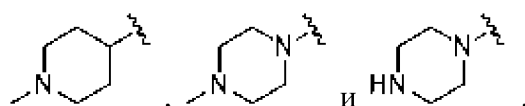
$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^9 независимо 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 $-C(O)OR^D$; 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 гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10} ; каждый R^D 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; 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 моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

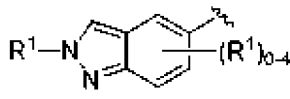


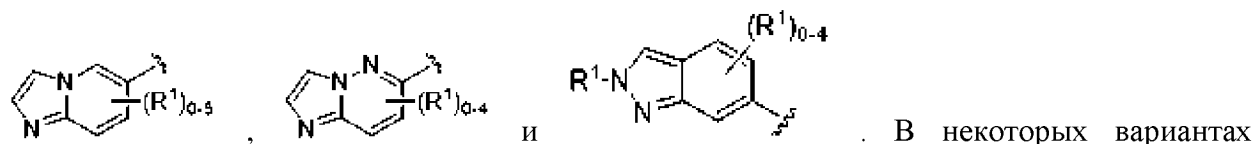
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

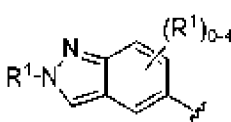


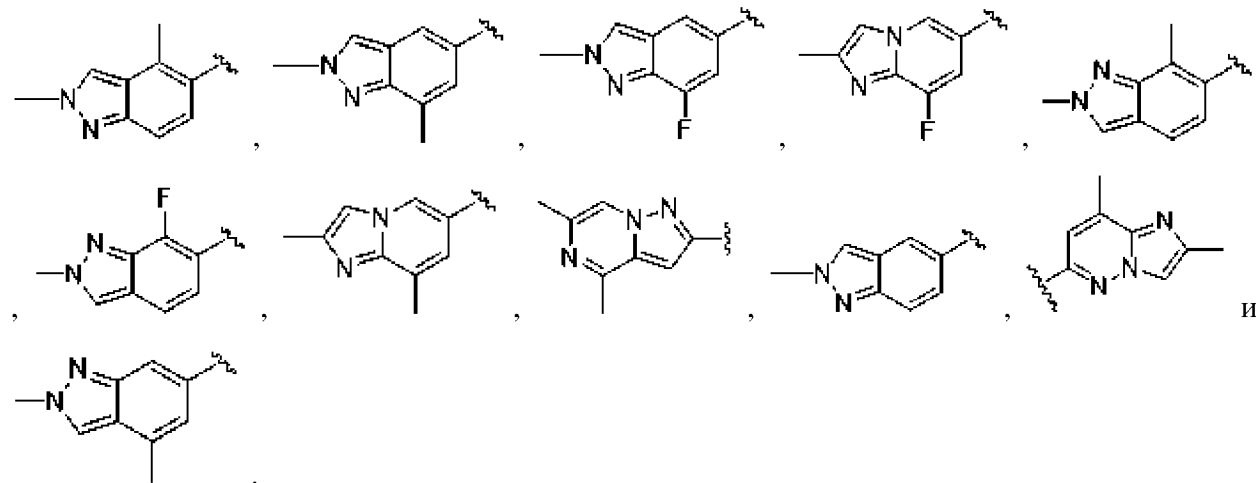


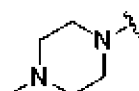
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

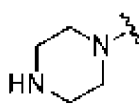
В некоторых вариантах осуществления А выбран из ,

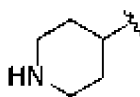


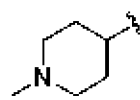
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

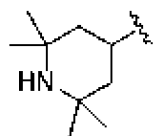


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

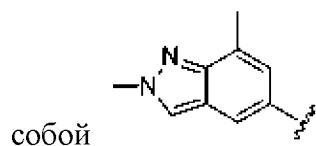
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



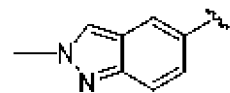
А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет

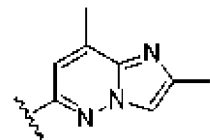


собой

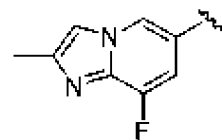
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



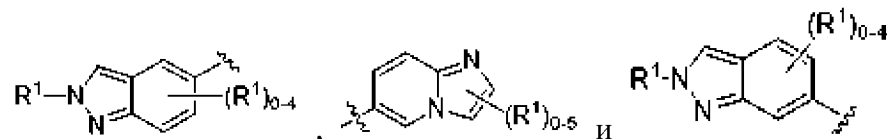
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



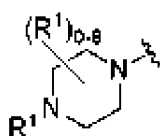
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



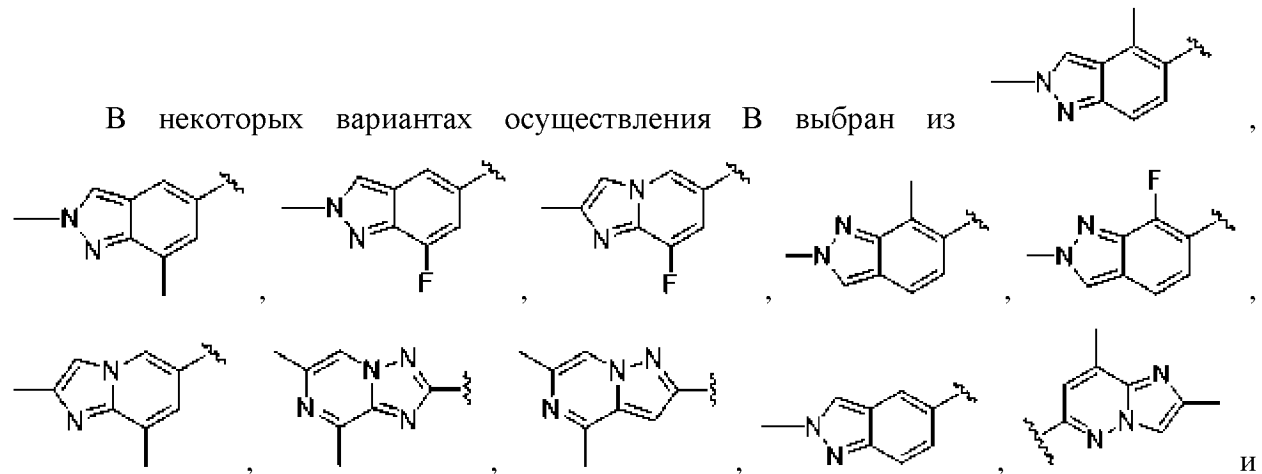
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



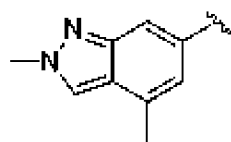
. В некоторых вариантах

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

В некоторых вариантах осуществления В выбран из



и



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил или бициклический азотсодержащий

гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , , , и , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

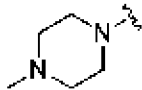
осуществления В выбран из , , , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

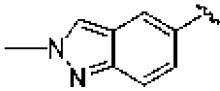
выбран из и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

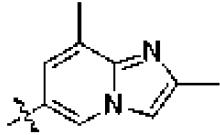
В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , , .

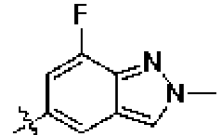
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В

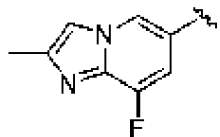
некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

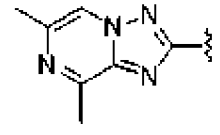
вариантах осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

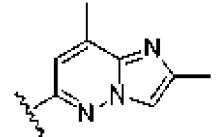
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

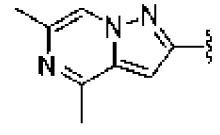
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

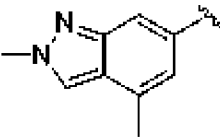
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

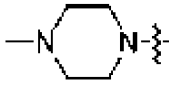
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

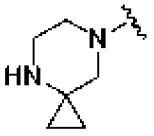
осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой $N(CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $N(CH_3)$.

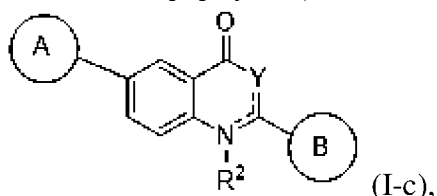
В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z может независимо представлять собой N или $C(R^3)$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из W, X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления A замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления B замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой бициклический гетероарил, и B представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый из W, X и Z независимо не представляет собой $C(R^3)$, например, (CH).

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

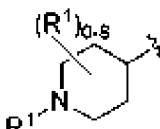
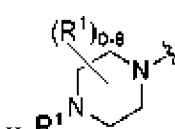


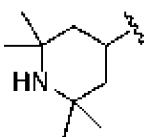
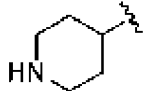
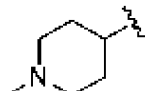
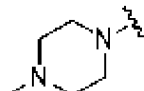
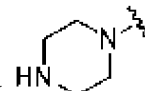
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; Y представляет собой N, $N(R^{4a})$, $C(R^{4b})$ или $C(R^{4b})(R^{4c})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкениленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила,

гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^{4a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый из R^{4b} и R^{4c} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген или $-OR^A$; каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^6 ; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_x R^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; 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 R^D 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; и x равняется 0, 1 или 2.

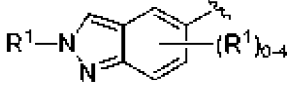
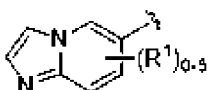
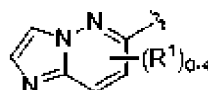
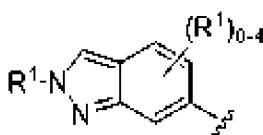
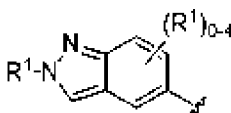
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

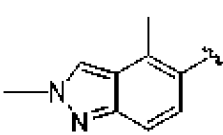
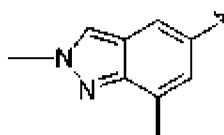
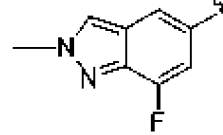
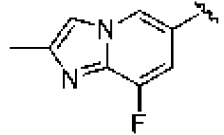
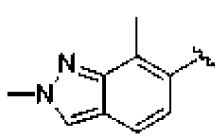
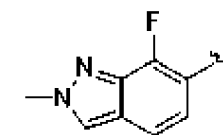
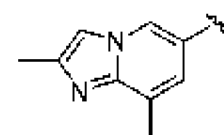
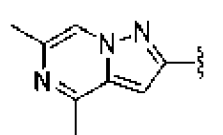
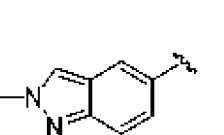
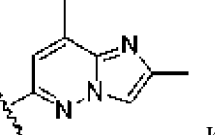
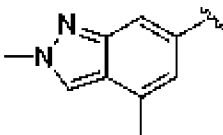


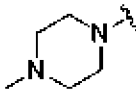
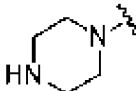
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

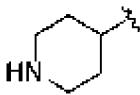
В некоторых вариантах осуществления А выбран из , , ,  и .

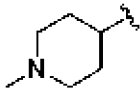
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

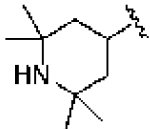
В некоторых вариантах осуществления А выбран из , ,  и . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

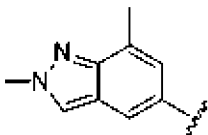
, , , , , , , , ,  и .

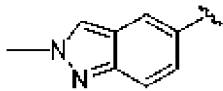
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

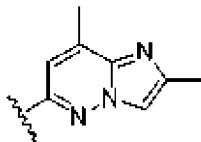
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

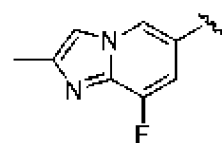
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

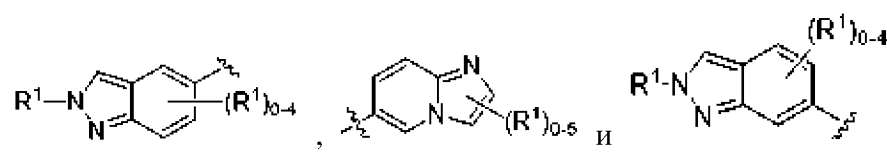
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

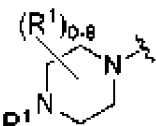
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

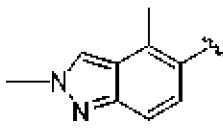
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

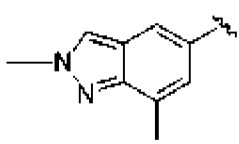


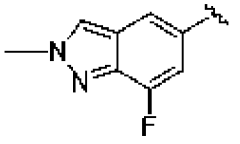
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

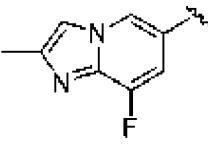


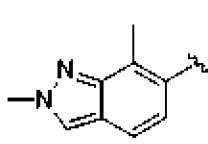
осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

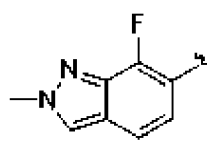
В некоторых вариантах осуществления В выбран из ,

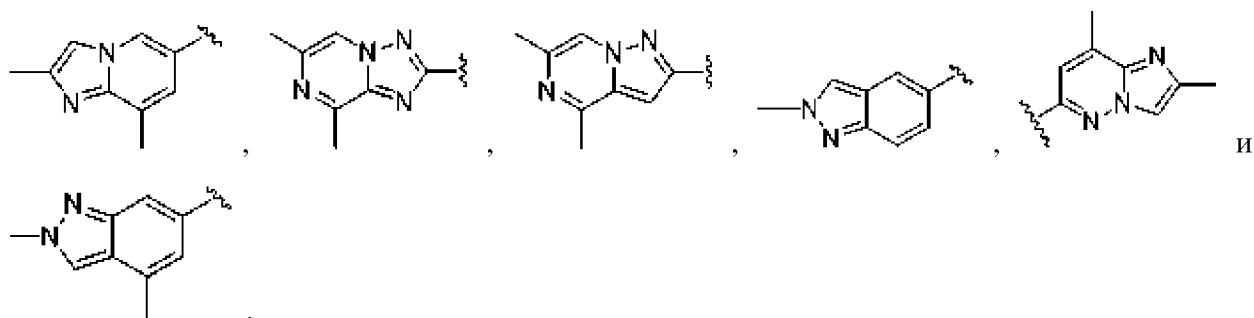
,

,

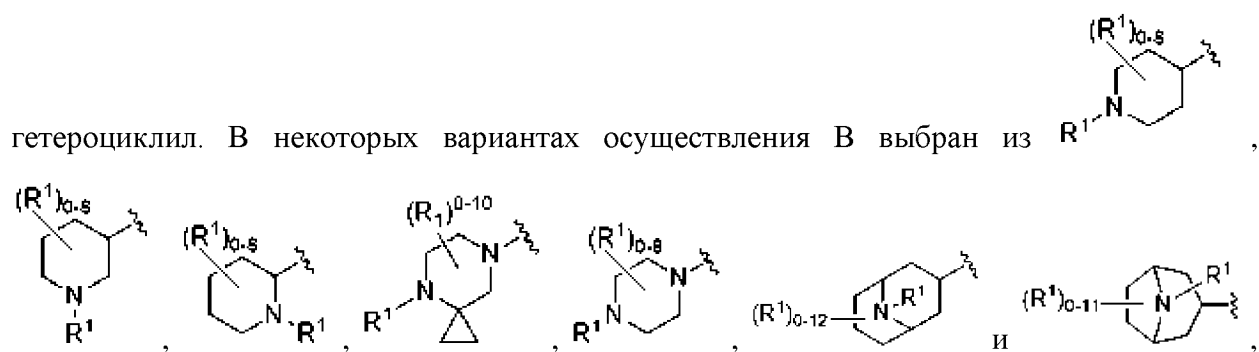
,

,

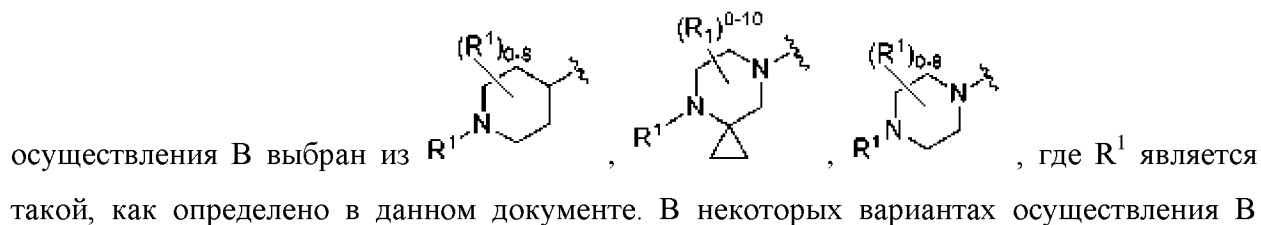
,



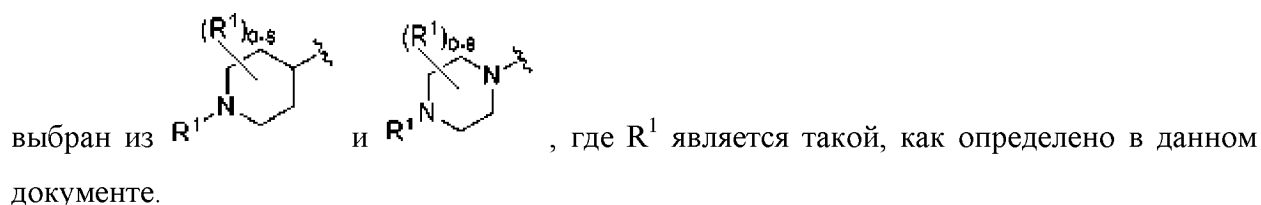
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий



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

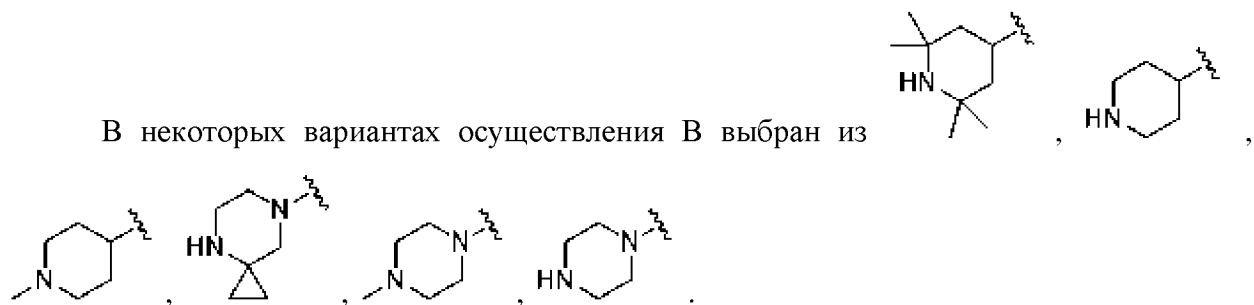


осуществления В выбран из R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

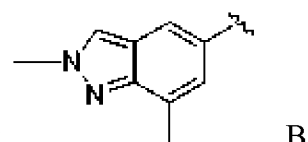


выбран из R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления В выбран из

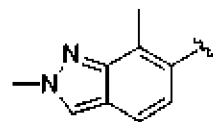


В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

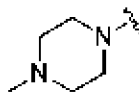


. В

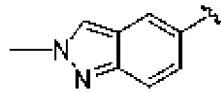
некоторых вариантах осуществления В представляет собой



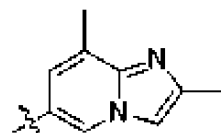
вариантах осуществления В представляет собой



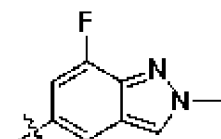
осуществления В представляет собой



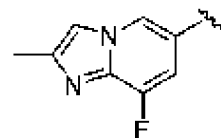
осуществления В представляет собой



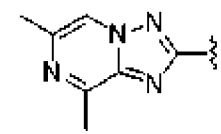
осуществления В представляет собой



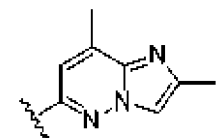
осуществления В представляет собой



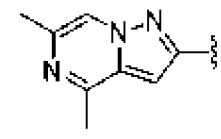
осуществления В представляет собой



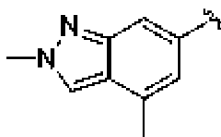
осуществления В представляет собой



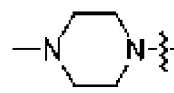
осуществления В представляет собой



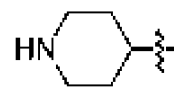
осуществления В представляет собой



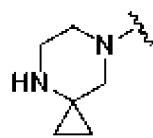
осуществления В представляет собой



осуществления В представляет собой



осуществления В представляет собой



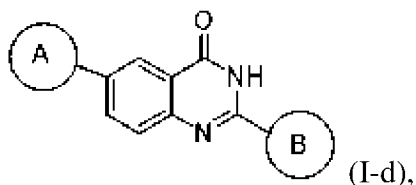
Как в общем описано, Y может представлять собой N, $N(R^{4a})$, $C(R^{4b})$ или $C(R^{4b})(R^{4c})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $N(R^{4a})$ или $C(R^{4b})$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{4b})$ (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления R^2 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления A замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления B замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой бициклический гетероарил, и B представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый из W, X и Z независимо не представляет собой $C(R^3)$, например, (CH).

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

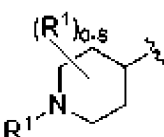
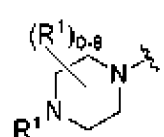


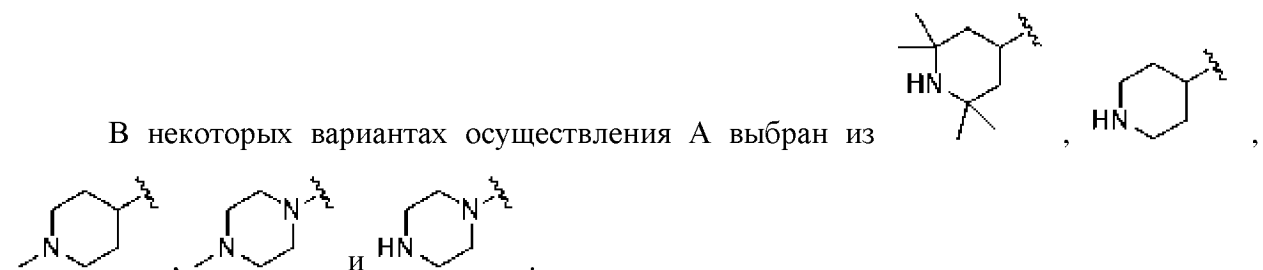
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 ; B представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 ; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и

гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил, C_1 - C_6 алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; 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 R^D 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; 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 моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный



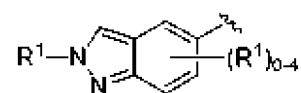
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R^1 является такой, как определено в данном документе.



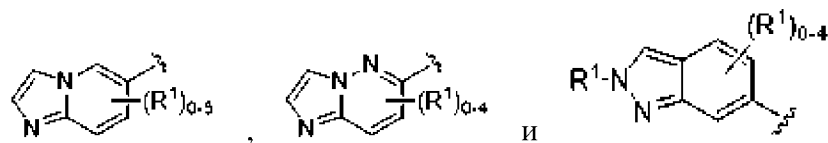
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

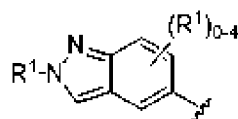
В некоторых вариантах осуществления А выбран из



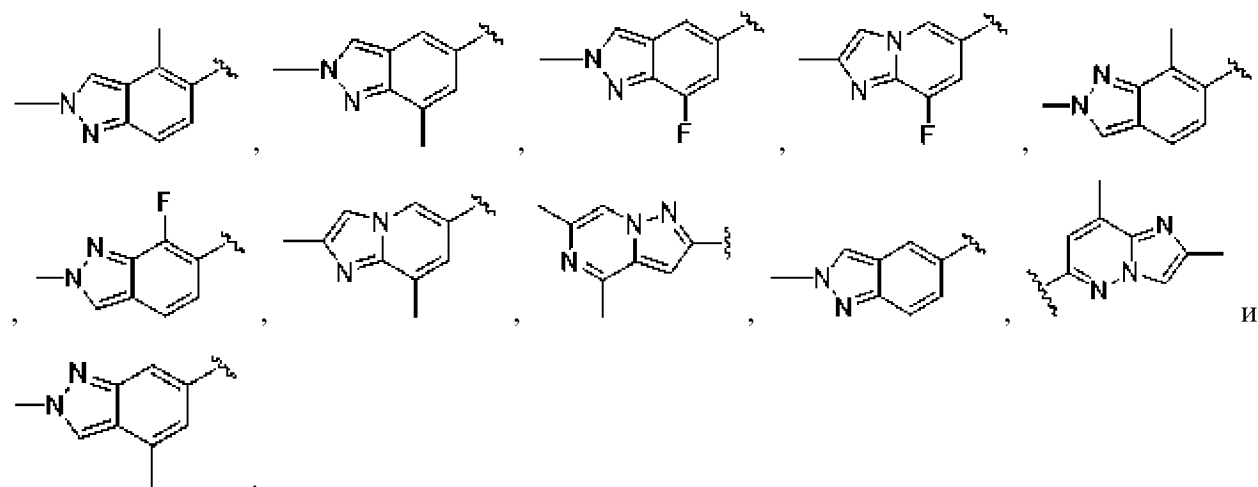
и



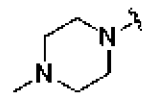
осуществления А представляет собой



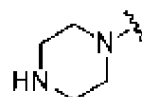
, где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из



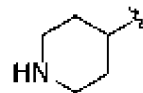
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



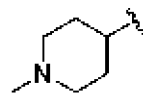
некоторых вариантах осуществления А представляет собой



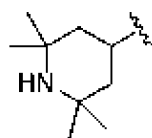
вариантах осуществления А представляет собой



осуществления А представляет собой

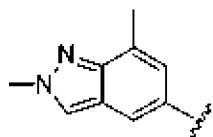


А представляет собой

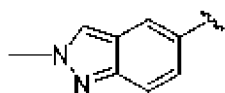


. В некоторых вариантах осуществления А представляет

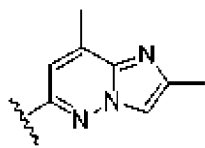
собой



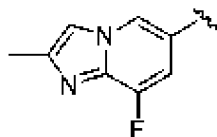
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



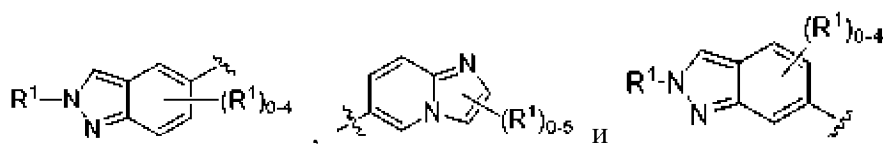
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



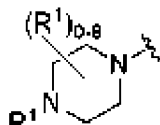
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



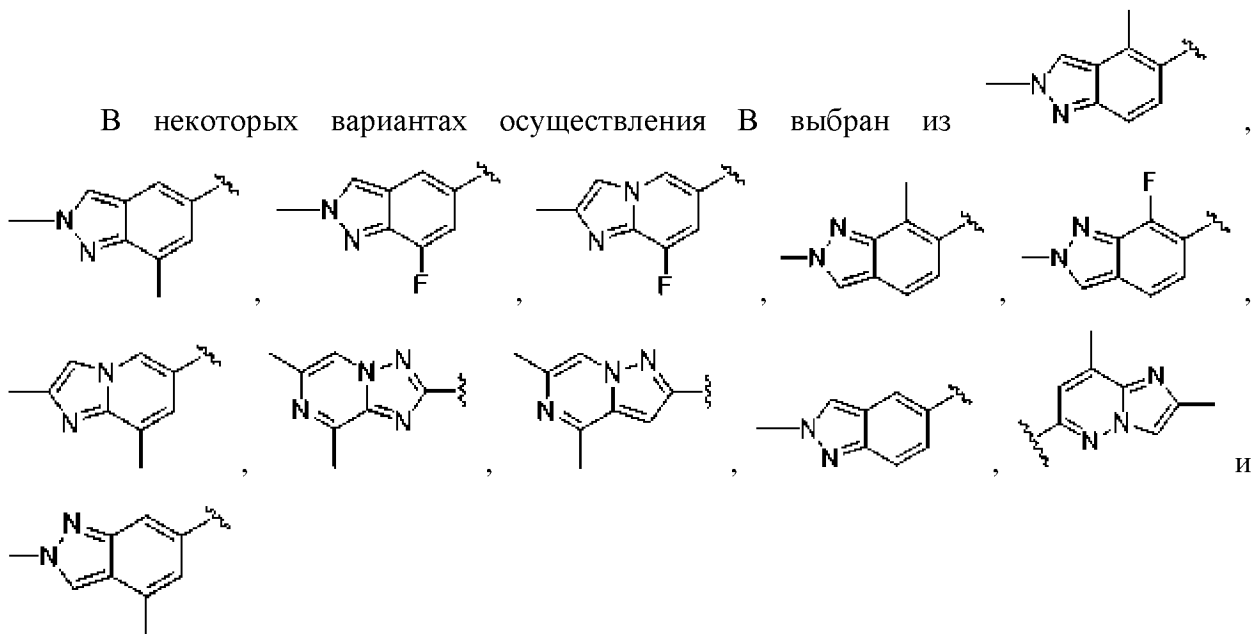
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



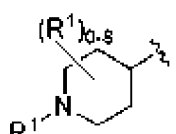
. В некоторых вариантах

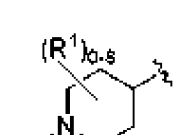
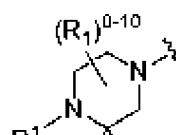
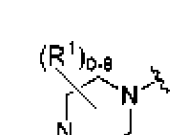
осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

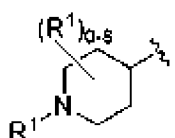
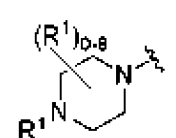
В некоторых вариантах осуществления В выбран из

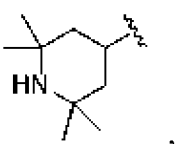
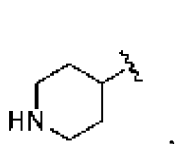
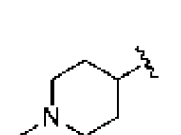
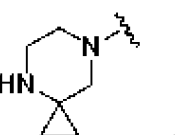
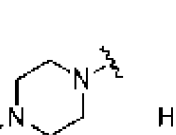
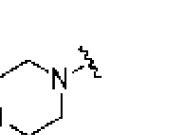


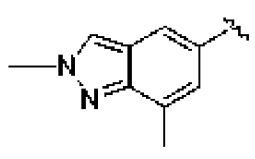
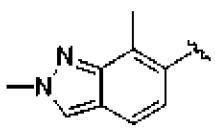
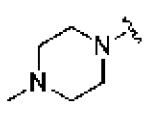
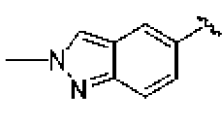
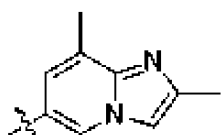
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий

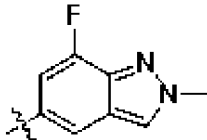
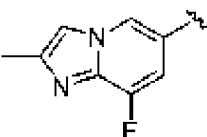
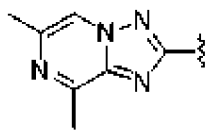
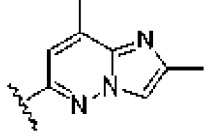
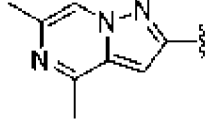
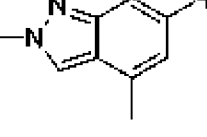
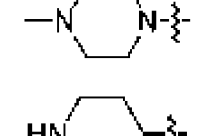
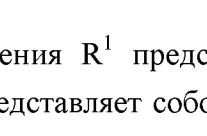
гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления В выбран из , , , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

выбран из  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

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

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

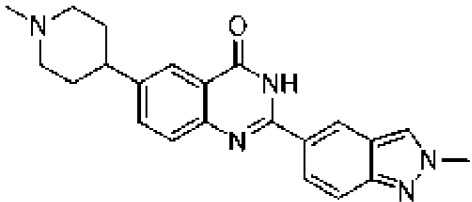
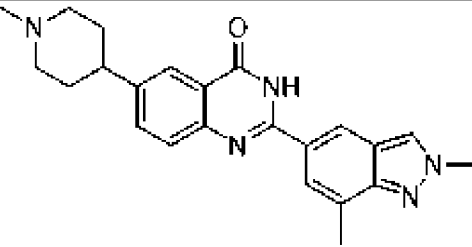
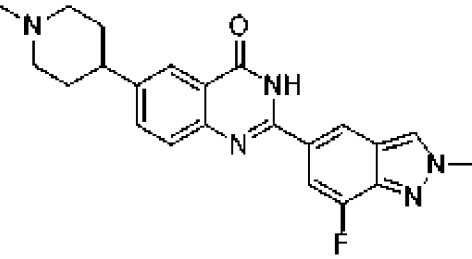
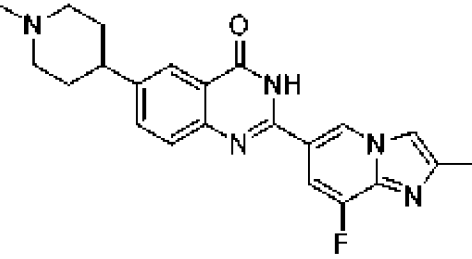
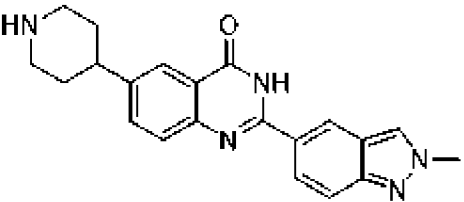
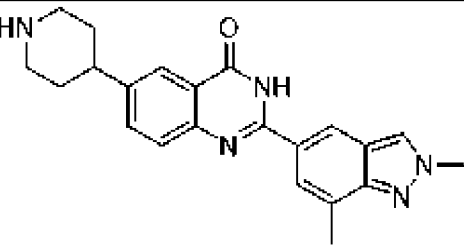
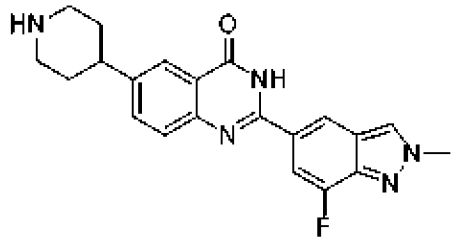
осуществления В представляет собой		В некоторых вариантах
осуществления В представляет собой		В некоторых вариантах
осуществления В представляет собой		В некоторых вариантах
осуществления В представляет собой		В некоторых вариантах
осуществления В представляет собой		В некоторых вариантах
осуществления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

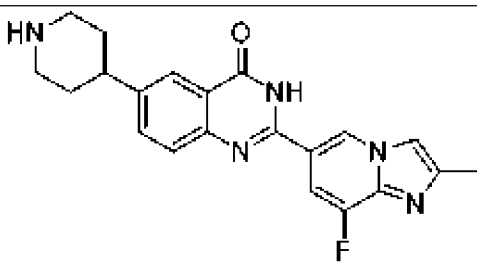
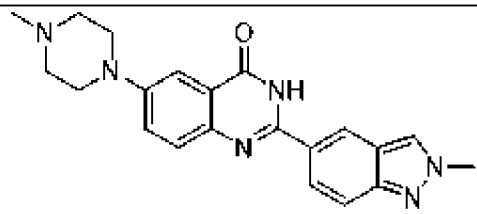
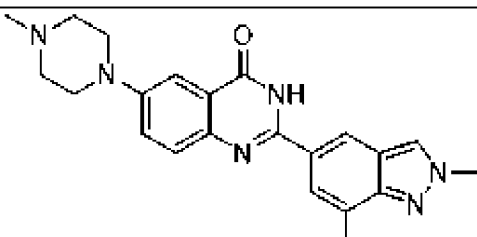
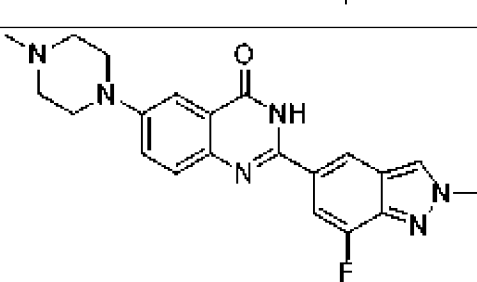
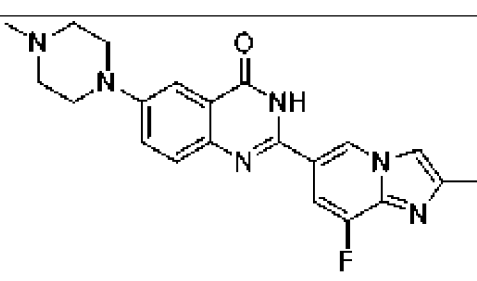
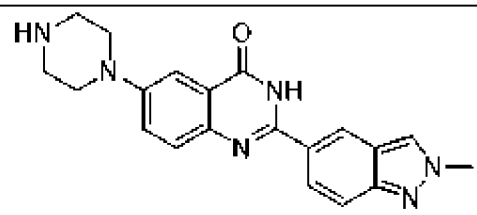
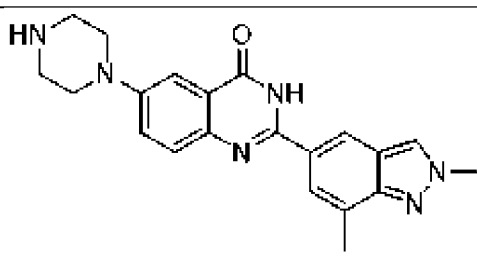
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления А замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления В замещен 0, 1 или 2 R^1 .

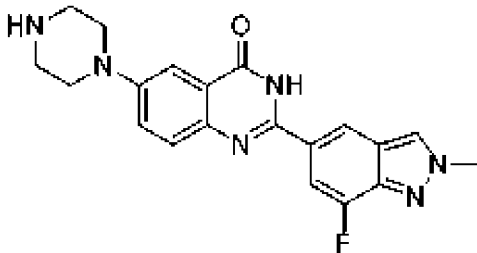
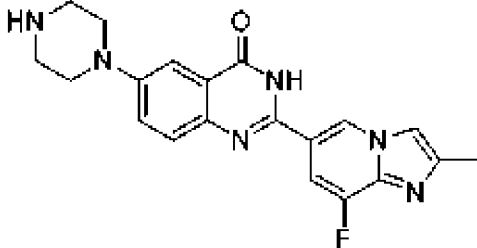
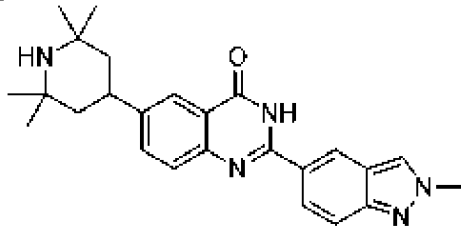
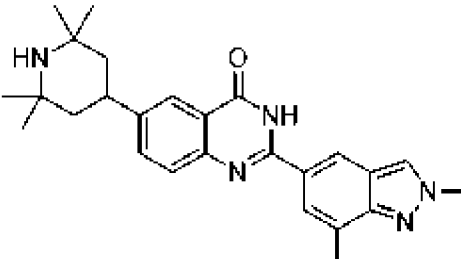
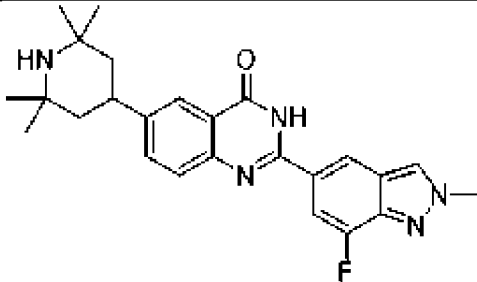
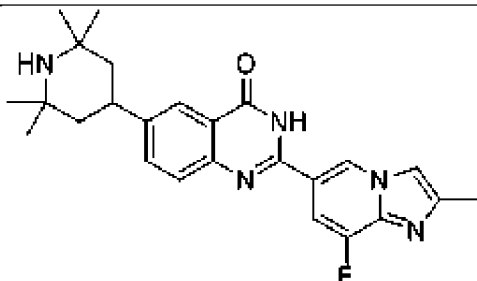
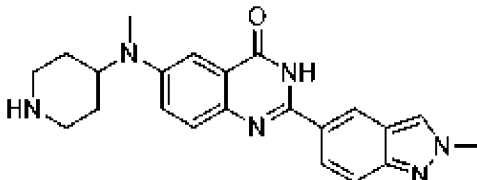
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

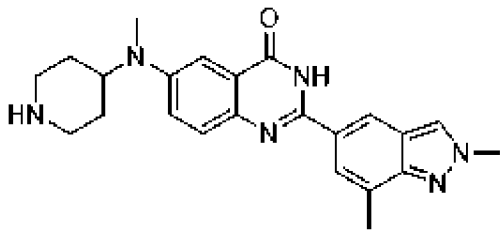
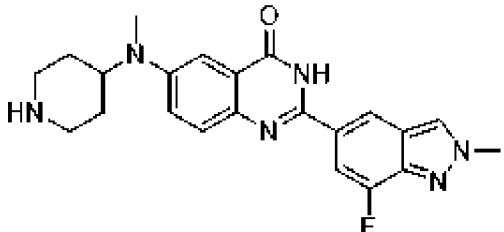
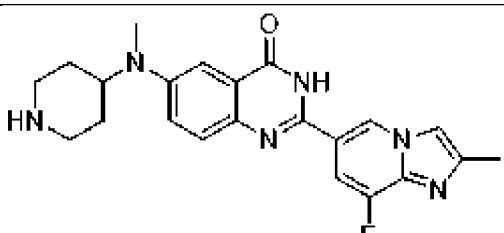
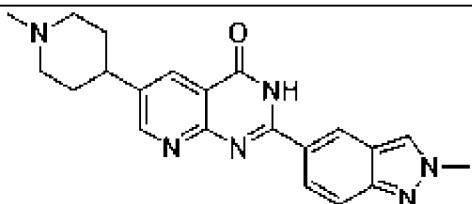
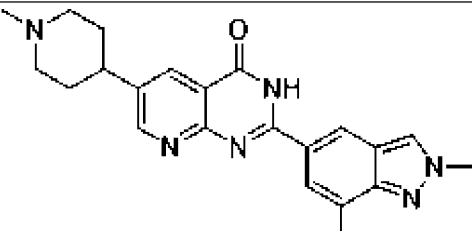
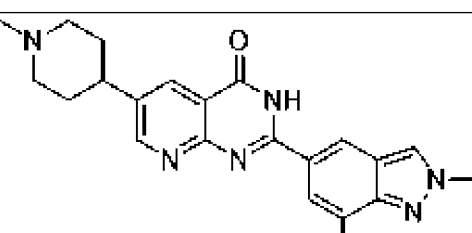
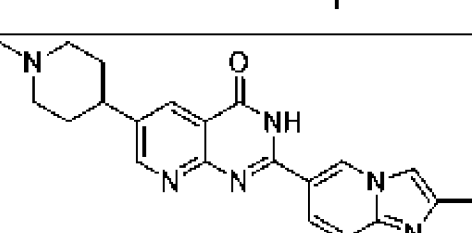
Таблица 1. Иллюстративные соединения формулы (I)

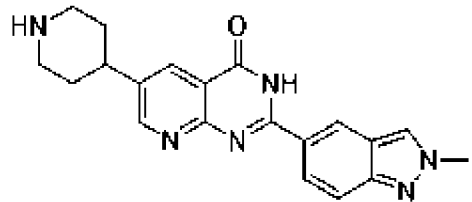
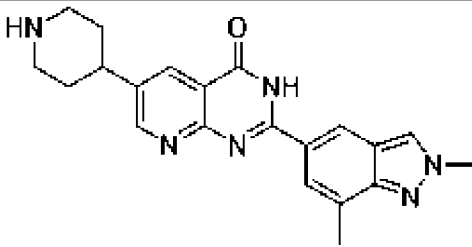
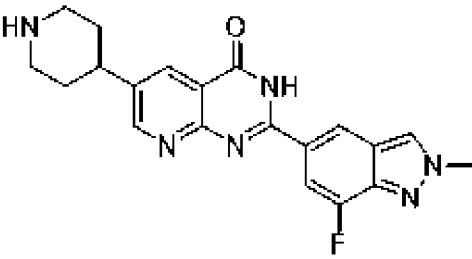
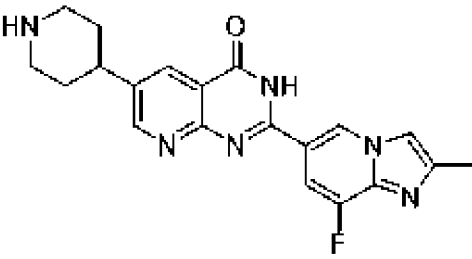
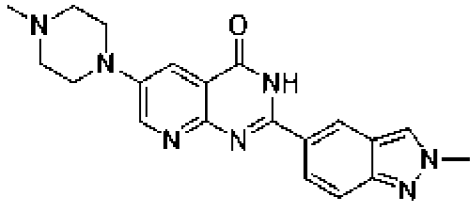
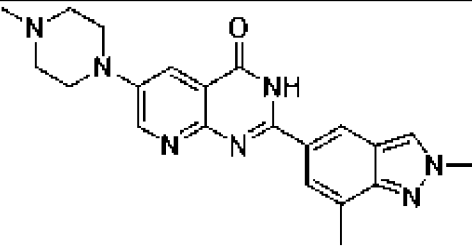
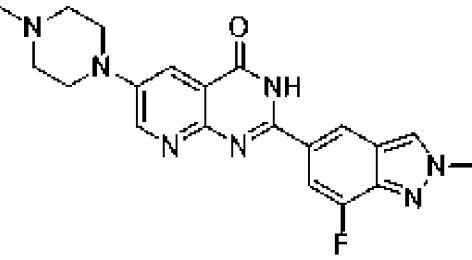
№ соединения	Структура
--------------	-----------

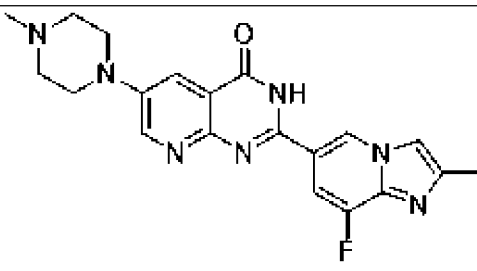
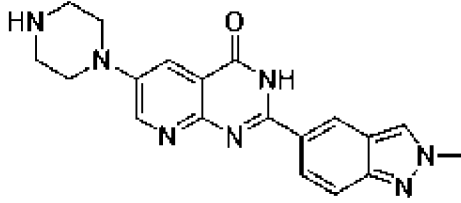
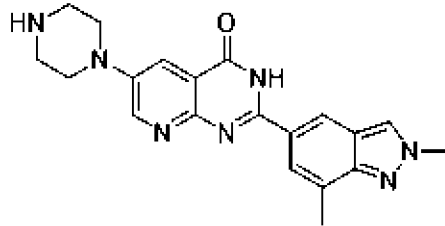
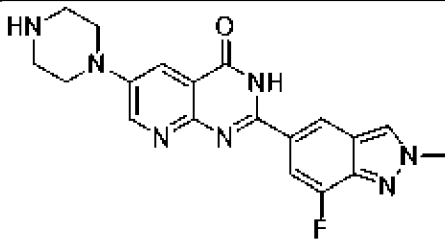
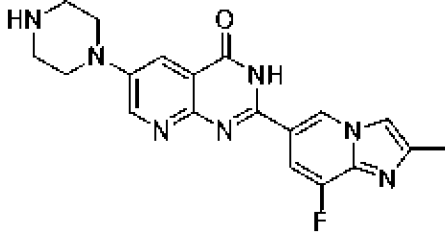
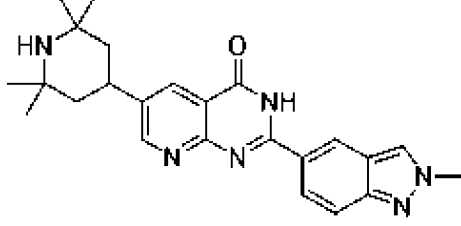
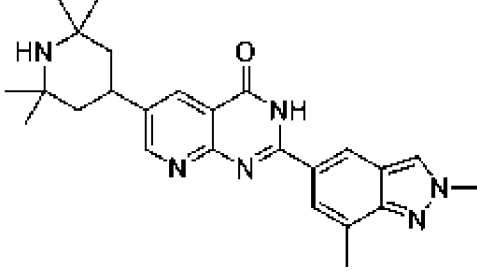
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

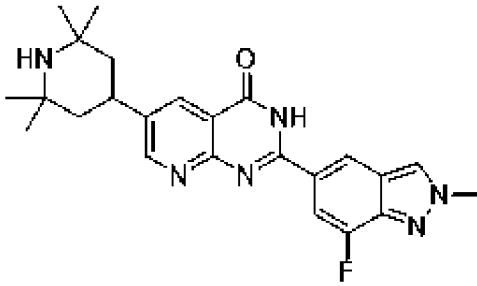
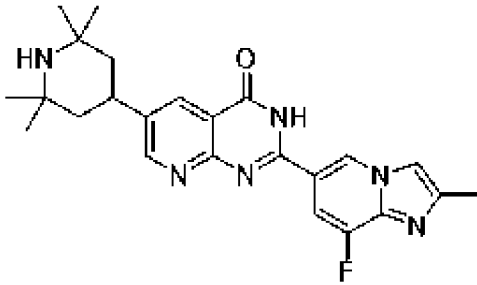
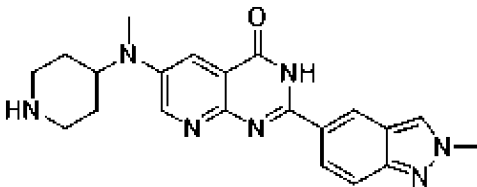
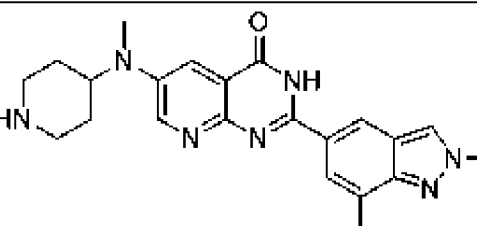
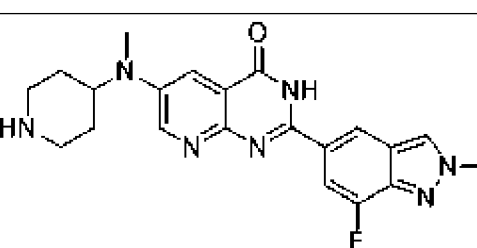
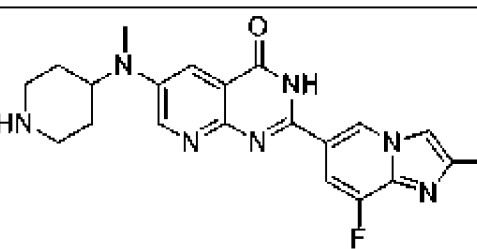
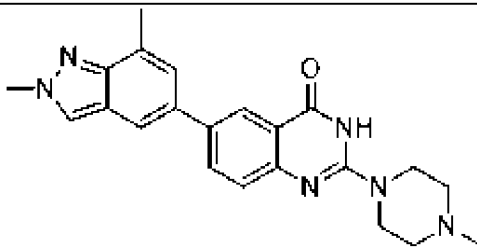
107	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCNCC4)c5cc6c(cc5F)nn6C</chem>
108	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCN(C)CC4)c5cc6c(cc5)nn6C</chem>
109	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCN(C)CC4)c5cc6c(cc5)nn6C</chem>
110	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCN(C)CC4)c5cc6c(cc5F)nn6C</chem>
111	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCN(C)CC4)c5cc6c(cc5F)nn6C</chem>
112	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCNCC4)c5cc6c(cc5)nn6C</chem>
113	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3ccc(cc3C4CCNCC4)c5cc6c(cc5)nn6C</chem>

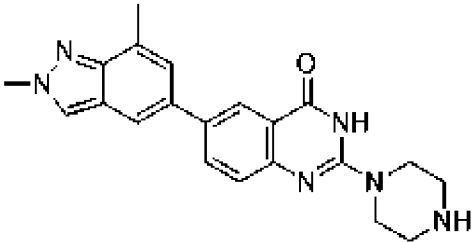
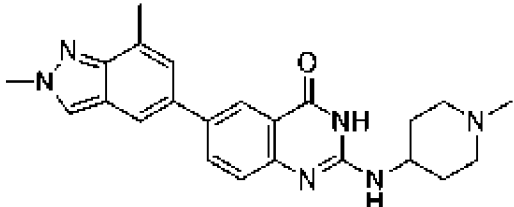
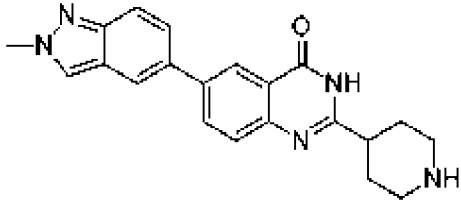
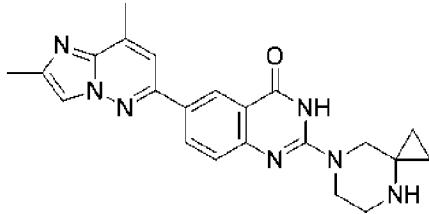
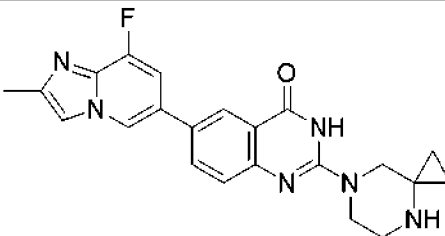
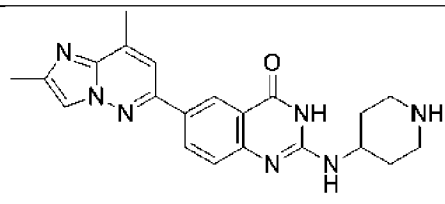
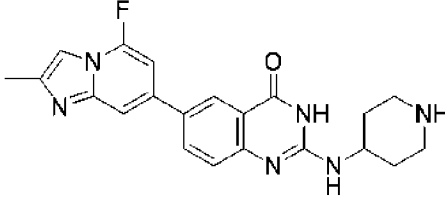
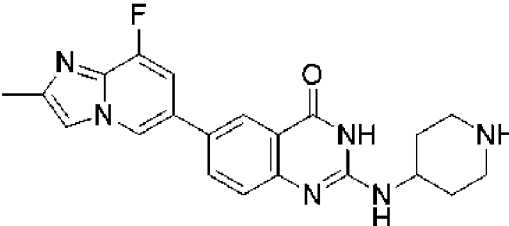
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

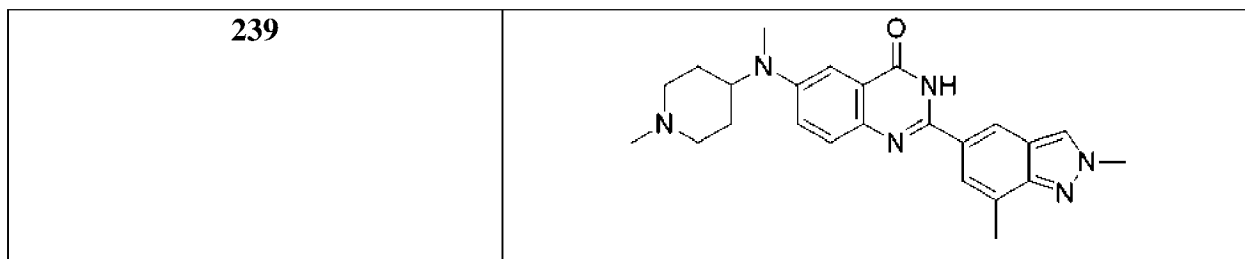
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	
147	
165	

166	
167	
189	
190	
191	
192	
193	
238	



В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 100 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 101 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 102 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 103 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил);

каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 104 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 бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 105 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 бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 106 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 бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 107 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 108 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил);

каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 109 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 110 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 111 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 112 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 113 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил);

каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 114 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 115 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазол); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 116 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазол); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 117 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазол); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 118 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-

фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 119 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 бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 120 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 бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 121 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 бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 122 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 бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 123 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); B

представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 124 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 125 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 126 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 127 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 бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 128 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 бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 129 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 бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) 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 моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 131 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 132 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) 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 моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); B

представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) 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, N-метилпиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) 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, пиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) 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, пиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 137 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 138 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазил); B

представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 139 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 140 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 141 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазолил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 142 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 143 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); B

представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 144 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 бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 145 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 бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 146 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 бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X и W независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой N; Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 147 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероарил (например, N-метилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 165 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A

представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2H-индазол); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 166 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2H-индазол); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, N-метилпиперидинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(H)-$); каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 167 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 189 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, 4,7-дiazаспиро[2.5]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 190 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, 4,7-дiazаспиро[2.5]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 191 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А

представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиперидинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(H)-$); каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 192 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 5-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиперидинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(H)-$); каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 193 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиперидинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(H)-$); каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 238 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

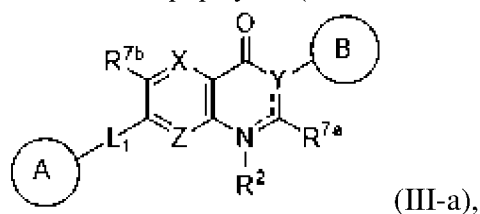
В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-индазол); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X, W и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой $N(R^{4a})$ (например, NH); и R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-c) представляет собой соединение 239 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

Как в общем описано применительно к формуле (III), Y может представлять собой N, C или $C(R^{4b})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N или C. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N (например, N). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой

$C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH , и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH , и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z и X независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z и X независимо представляют собой CH , и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой $C(R^3)$, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой CH , и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляют собой CH , и Y представляет собой N.

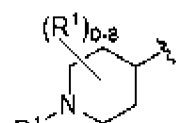
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-a):

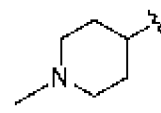


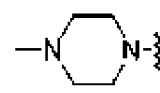
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L^1 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ или N; Y представляет собой N, C или $C(R^{4b})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R^{4b} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 независимо представляет

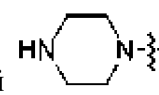
собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; каждый R^6 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 $-OR^A$; R^{7a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; R^{7b} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или $-OR^A$; каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^9 независимо 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 $-C(O)OR^D$; 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 R^D 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; 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 моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

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

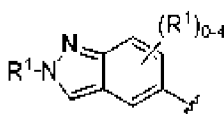
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

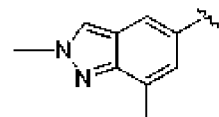
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

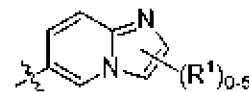
осуществления А представляет собой .

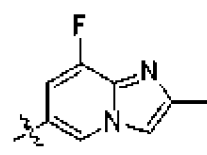
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах

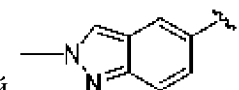
осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный индазолил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридирил. В некоторых вариантах осуществления А

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

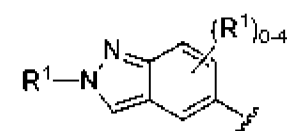


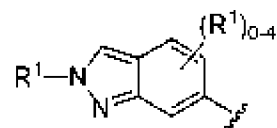
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R¹ является такой, как определено в данном документе. В

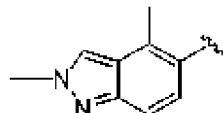
некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

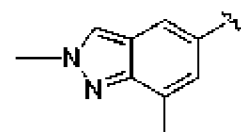
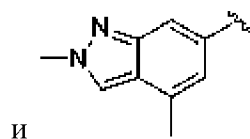
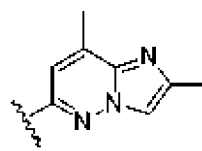
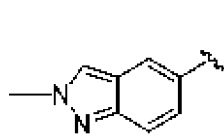
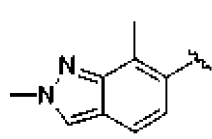
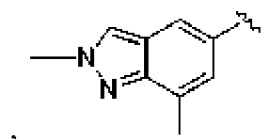
вариантах осуществления А представляет собой .

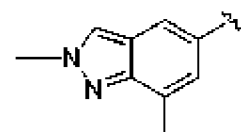
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный

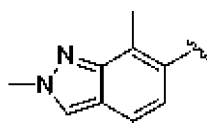
индазолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из  и

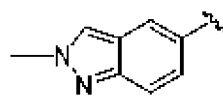


. В некоторых вариантах осуществления В выбран из .

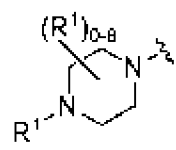


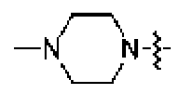
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В

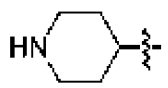
некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой .

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

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

осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой .

Как в общем описано, Y может представлять собой N, C или $C(R^{4b})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^{4b})$ (например, CH).

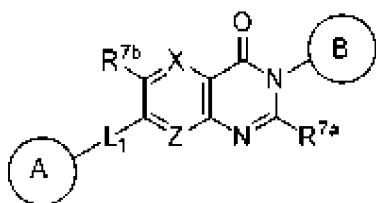
В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует или представляет собой $N(CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $N(CH_3)$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления А замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления В замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-b):



(III-b),

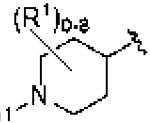
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L^1 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R^3) или N; 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ;

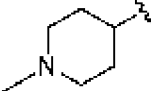
R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^6 ; каждый R^6 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; R^{7a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, оксо или -OR^A; R^{7b} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или -OR^A; каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^9 независимо 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; 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 гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^{10} ;

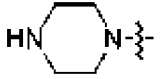
каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил; каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген; 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 моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

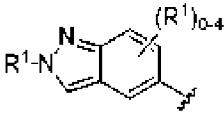
пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой R^1 -, где каждая R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил. В некоторых

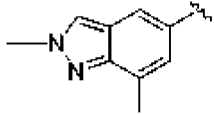
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

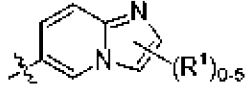
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

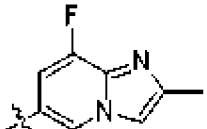
осуществления А представляет собой .

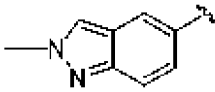
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный индазолил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридинил. В некоторых вариантах осуществления А

представляет собой , где каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

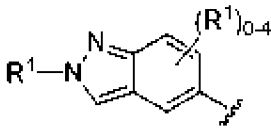
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

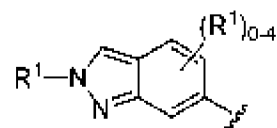
, где каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В

некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

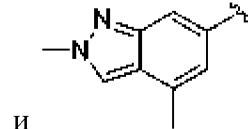
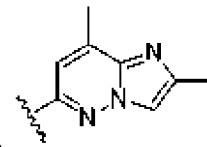
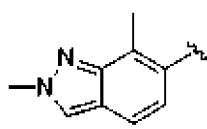
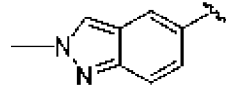
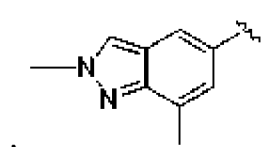
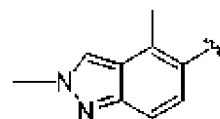
вариантах осуществления А представляет собой .

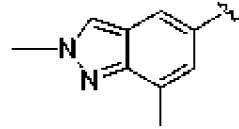
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой необязательно замещенный

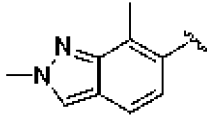
индазолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из  и



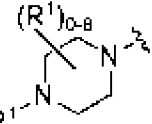
. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления В представляет собой .

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

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

осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой .

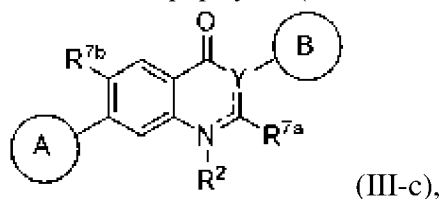
В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z может независимо представлять собой N или $C(R^3)$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления А замещен 0 или 1 R^1 . В некоторых вариантах осуществления В замещен 0, 1 или 2 R^1 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород.

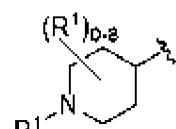
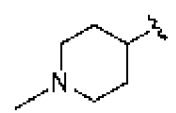
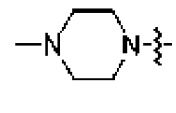
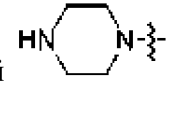
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-с):



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 ; Y представляет собой N, C или $C(R^{4b})$, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^{4a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил

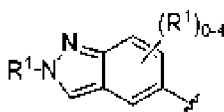
или C₁-C₆-галогеналкил; каждый R⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁶; каждый R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; R^{7a} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано, оксо или -OR^A; R^{7b} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано или -OR^A; каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил, C₁-C₆-алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-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 R¹⁰; каждый R^D независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиленарил или C₁-C₆-алкиленгетероарил; каждый R¹⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или галоген; и x равняется 0, 1 или 2.

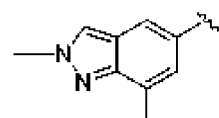
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

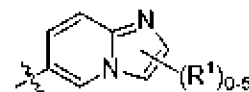
пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой .

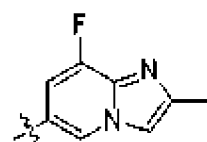
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В

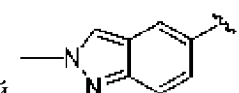
некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный индазолил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридилил. В некоторых вариантах осуществления А

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

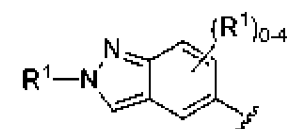


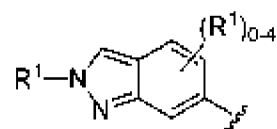
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где каждая R¹ является такой, как определено в данном документе. В

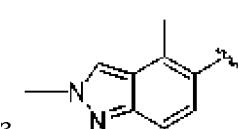
некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

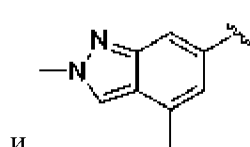
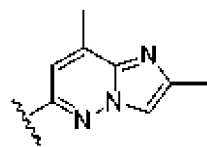
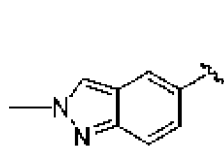
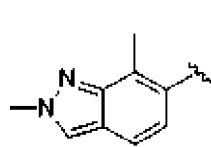
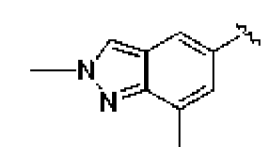
вариантах осуществления А представляет собой .

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

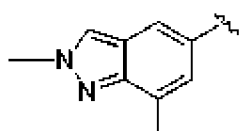
индазолил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из  и



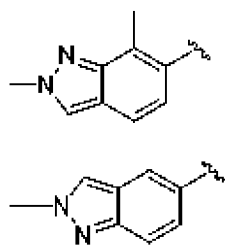
. В некоторых вариантах осуществления В выбран из .



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 Y представляет собой N, где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N или C(R^{4b}). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N (например, N). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(R^{4b}) (например, CH).

В некоторых вариантах осуществления L¹ отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления R² отсутствует.

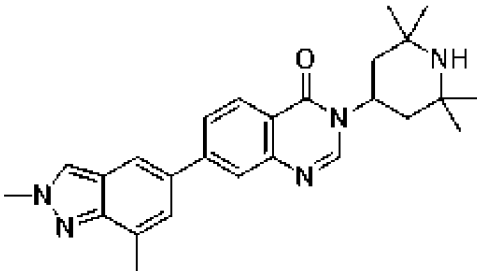
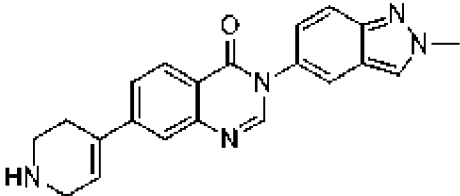
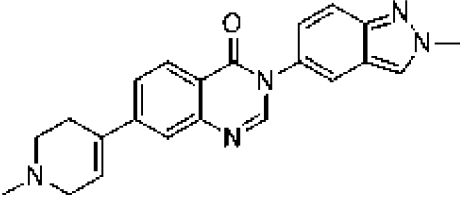
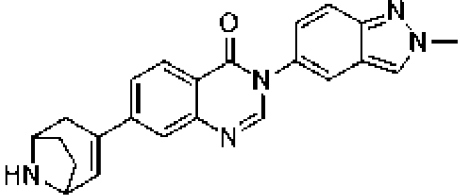
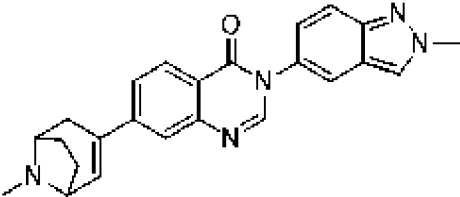
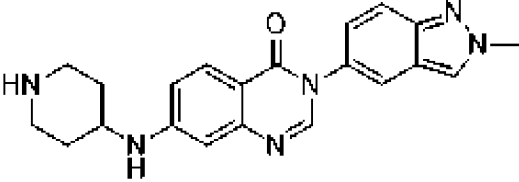
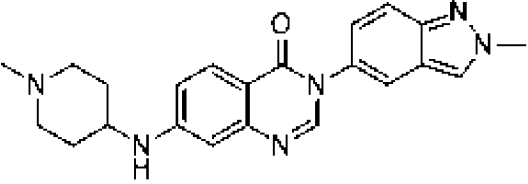
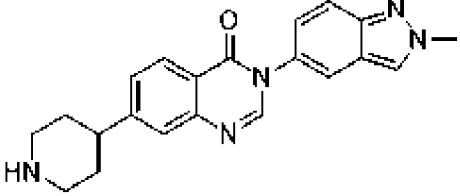
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород.

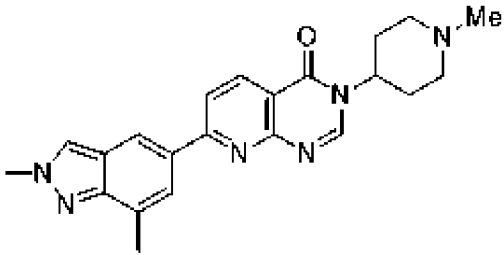
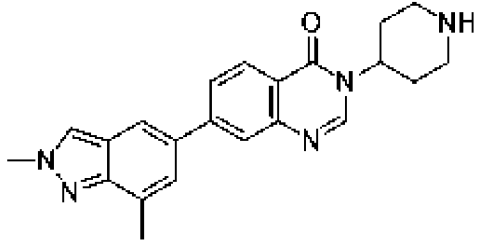
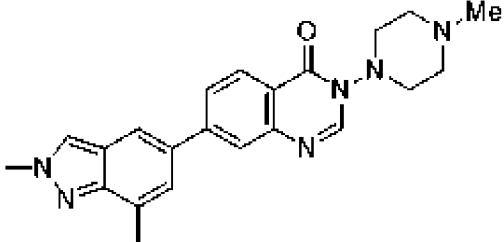
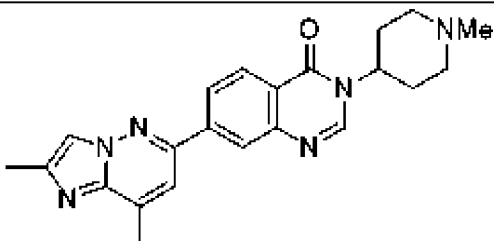
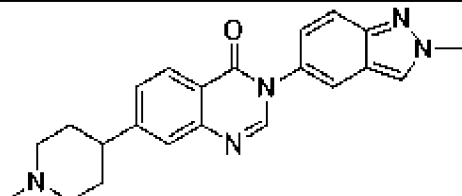
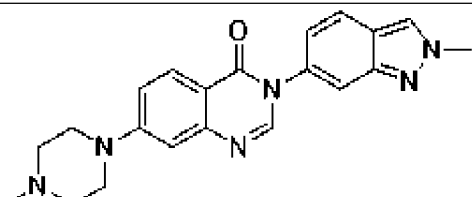
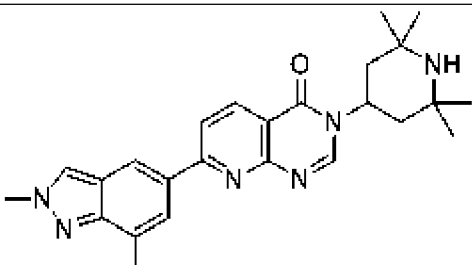
В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой CH₃. В некоторых вариантах осуществления А замещен 0 или 1 R¹. В некоторых вариантах осуществления В замещен 0, 1 или 2 R¹.

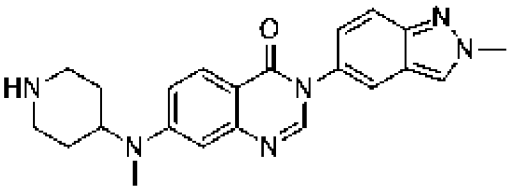
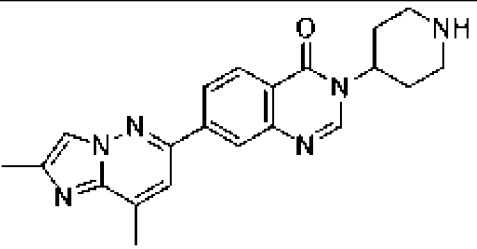
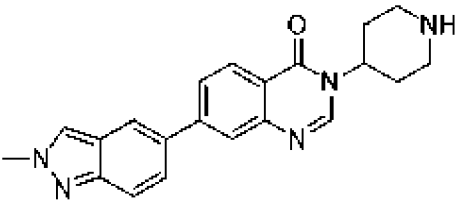
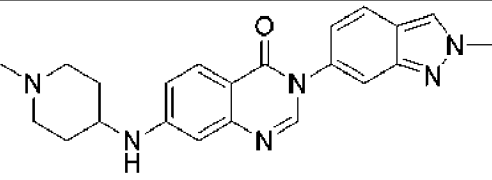
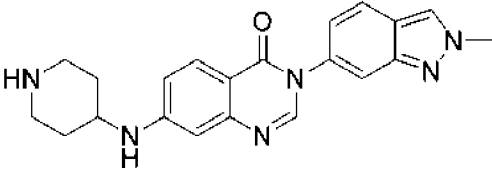
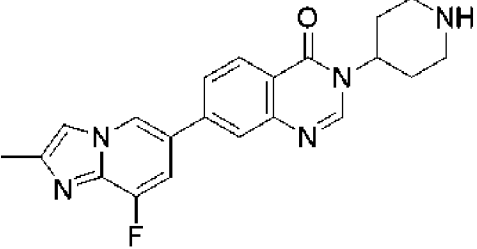
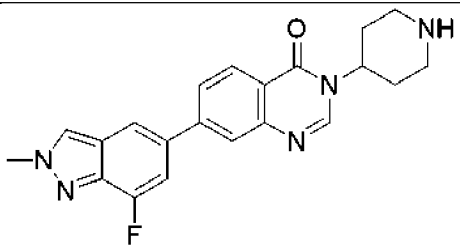
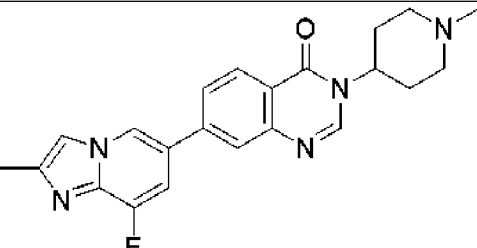
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из соединения в таблице 3 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

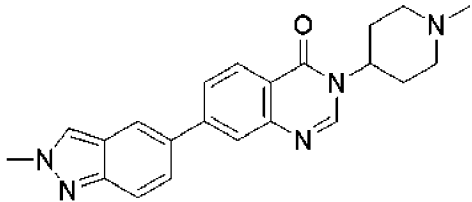
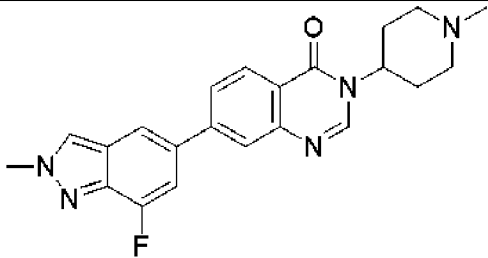
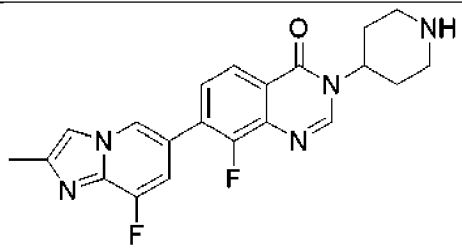
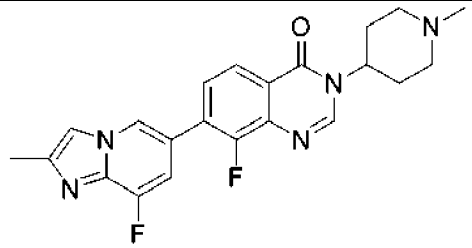
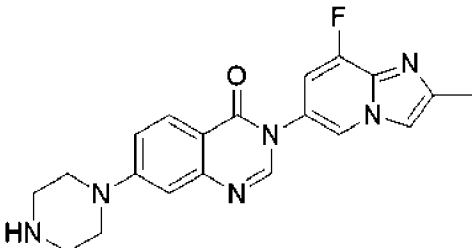
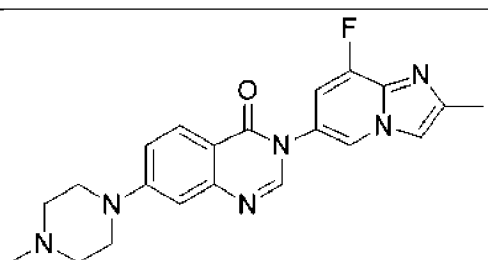
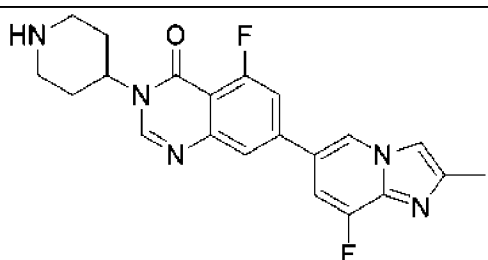
Таблица 3. Иллюстративные соединения формулы (III)

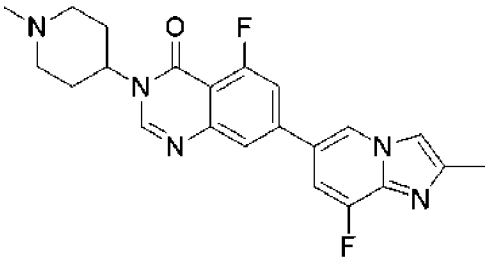
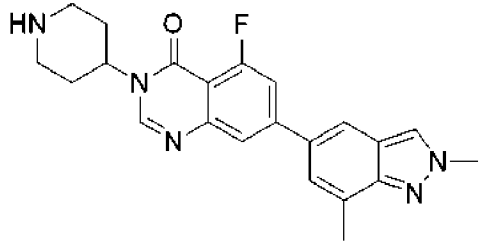
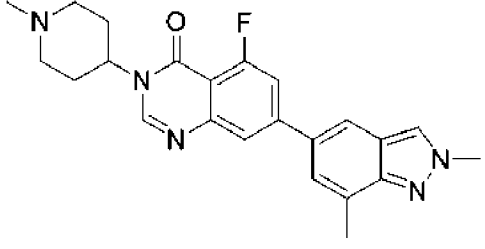
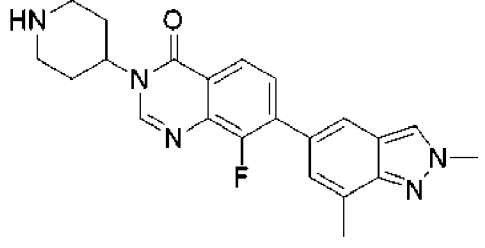
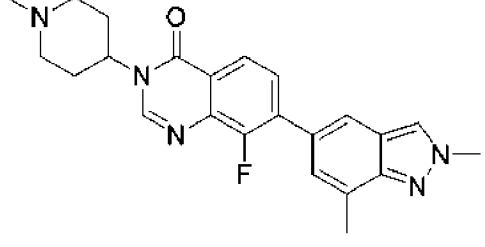
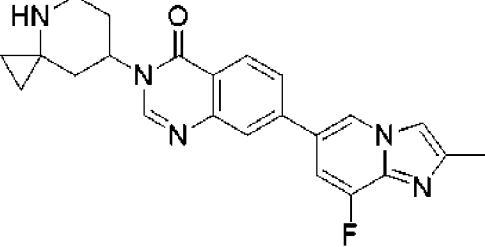
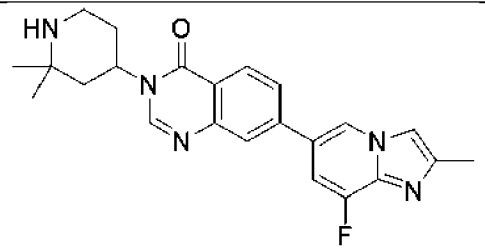
№ соединения	Структура
152	
153	
156	

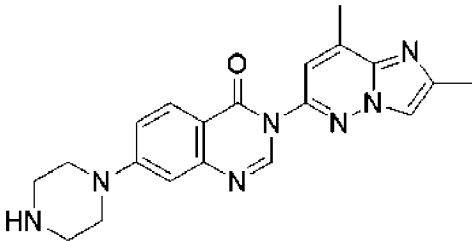
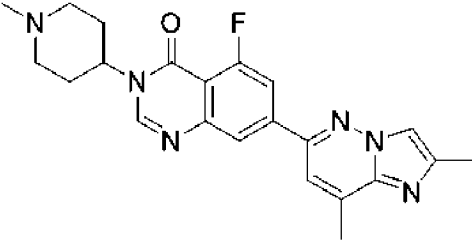
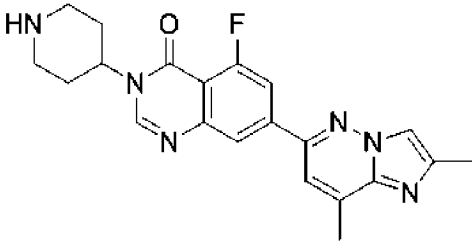
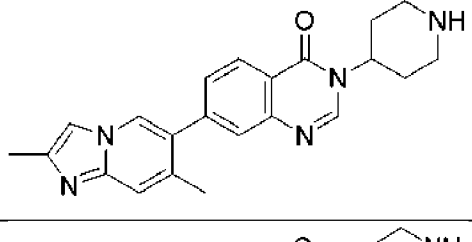
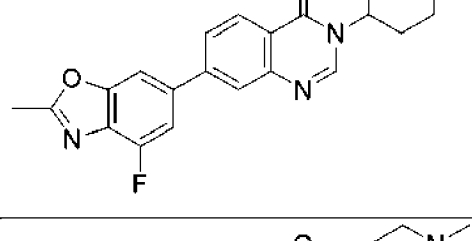
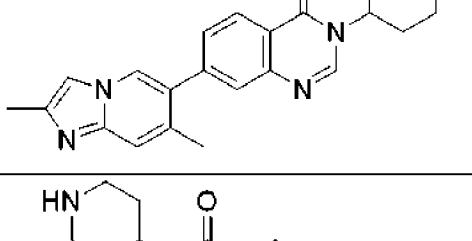
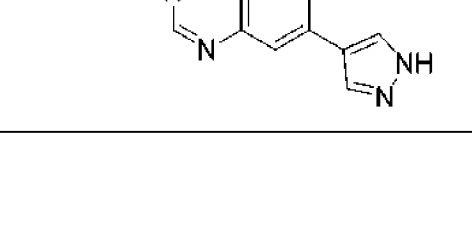
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
172	

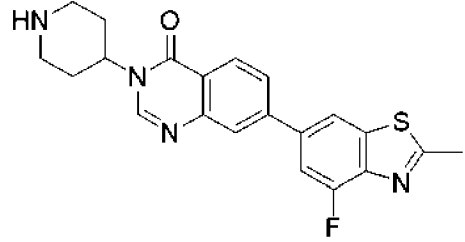
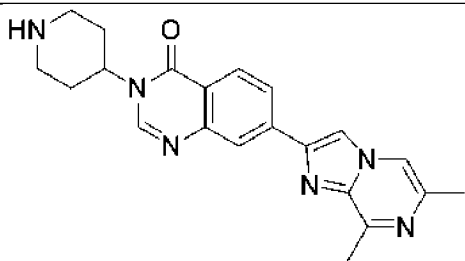
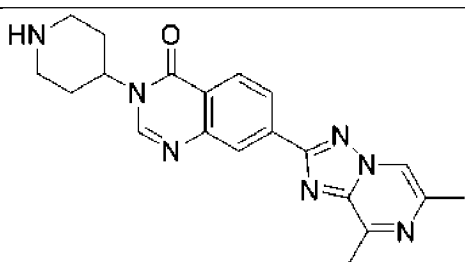
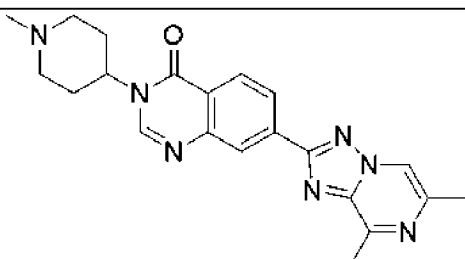
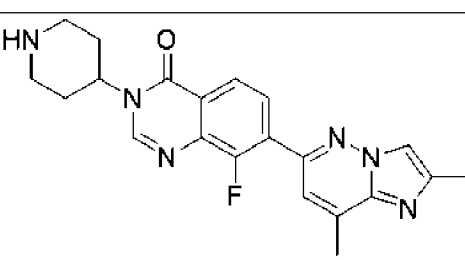
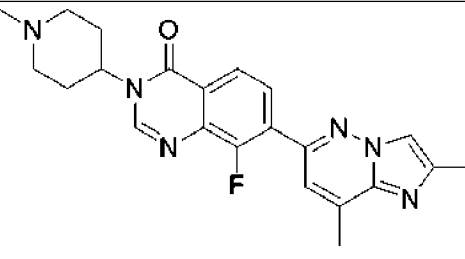
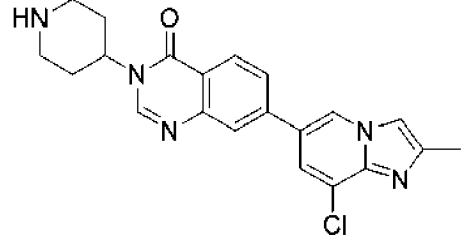
173	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
174	 <chem>C1CCNCC1N2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
175	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
176	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
177	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
178	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>
179	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC3=C(N2)N=CN=C3c4cc5c(cc4)nn(C)c5C</chem>

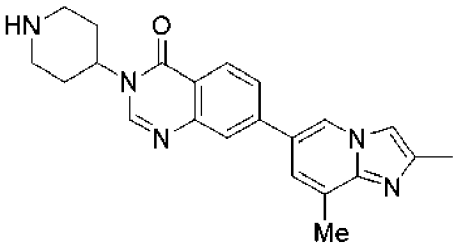
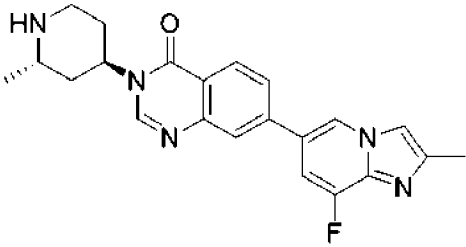
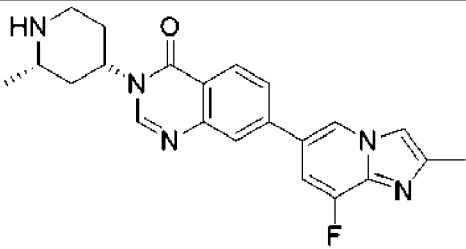
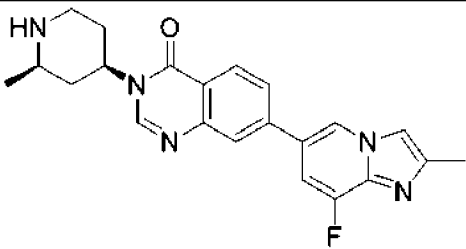
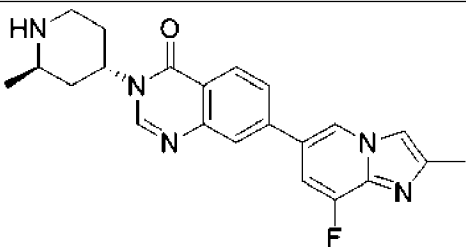
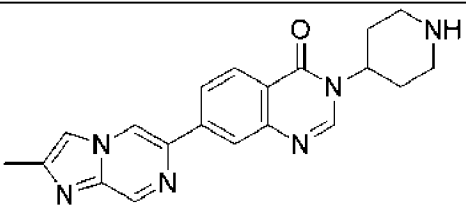
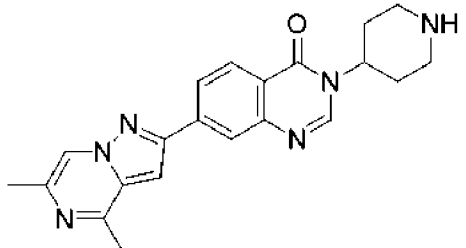
180	
181	
182	
203	
204	
205	
206	
207	

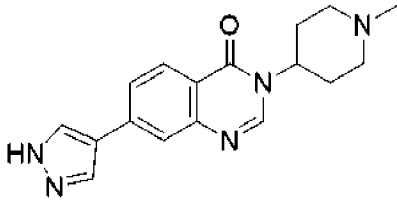
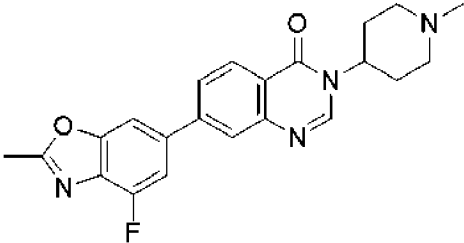
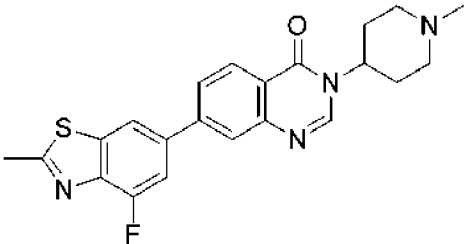
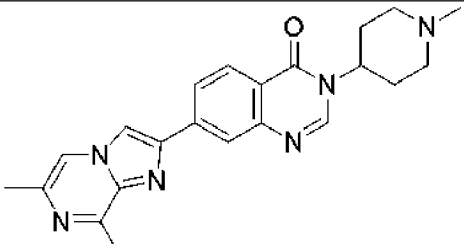
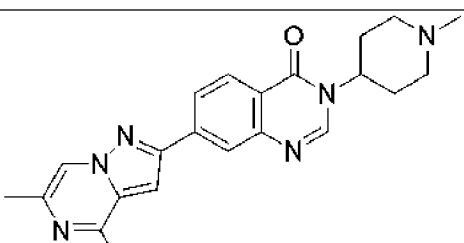
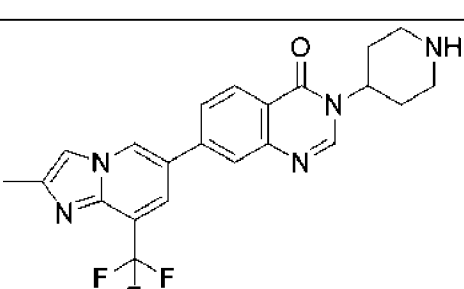
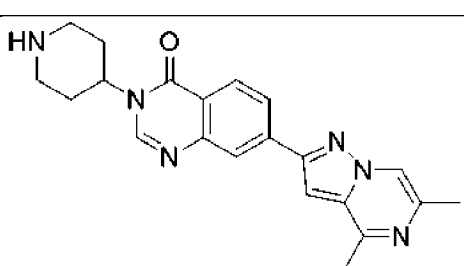
208	
209	
210	
227	
228	
229	
230	

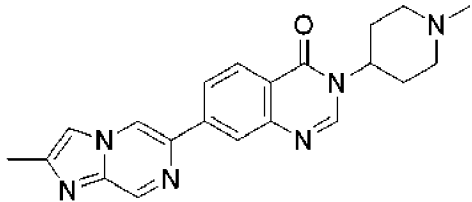
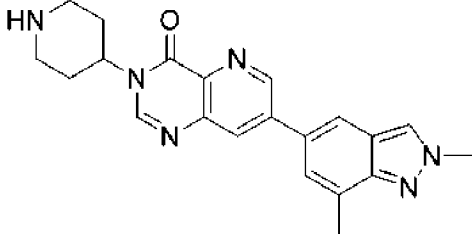
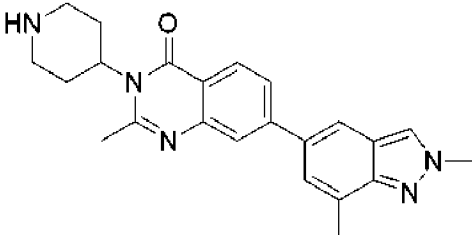
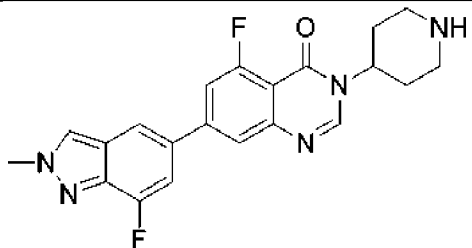
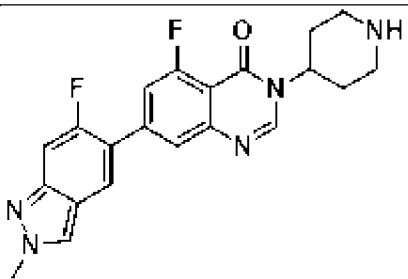
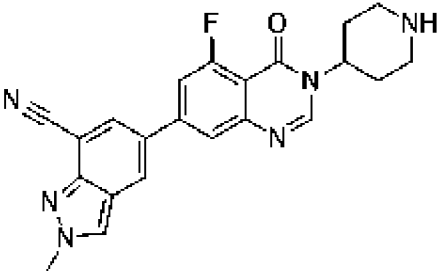
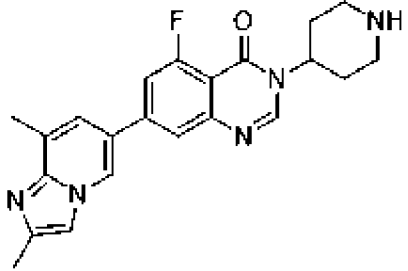
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

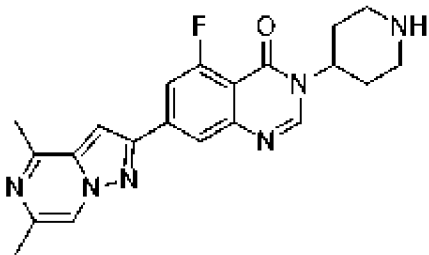
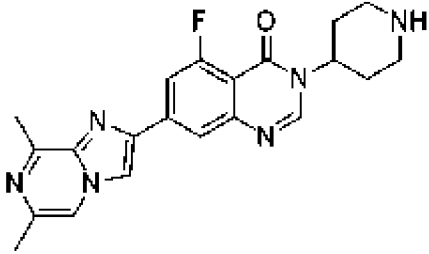
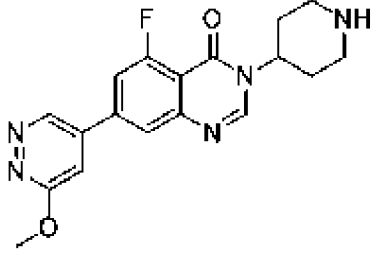
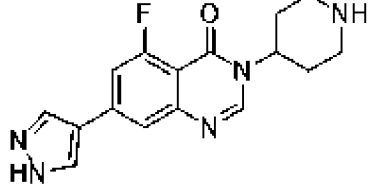
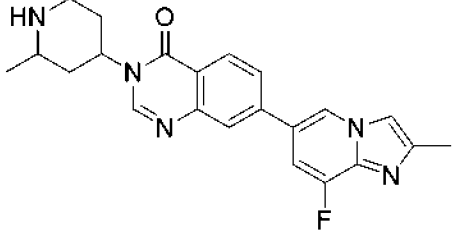
241	
242	
243	
244	
245	
246	
284	

285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	

299	
300	
301	
302	
303	
306	
307	

308	
311	
313	
314	
315	
316	
317	

318	
319	
320	
321	
323	

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); В представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазолил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 152 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); В представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазолил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y

представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 153 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 156 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 157 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 158 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 159 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$

(например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 160 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил); B представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); L¹ и L² отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 161 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); B представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); L¹ представляет собой -N(R⁸)- (например, -NH-); L² отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 162 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); B представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); L¹ представляет собой -N(R⁸)- (например, -NH-); L² отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 163 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); B представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); L¹ и L² отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 172 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A

представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); каждый из Z и Y независимо представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 173 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 174 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 175 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 176 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2Н-индазол); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 177 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А

представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперазил); В представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2Н-индазол); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 178 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 179 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2Н-индазол); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-N(CH_3)-$); L^2 отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 180 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 181 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 182 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-NH-$); L^2 отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 203 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); L^1 представляет собой $-N(R^8)-$ (например, $-NH-$); L^2 отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 204 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 205 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 206 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления

соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 207 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 208 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 209 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 210 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 227 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); В представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$

(например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 228 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперазил); B представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); L¹ и L² отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 229 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L¹ и L² отсутствуют; X представляет собой C(R³) (например, CF); Z представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 230 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L¹ и L² отсутствуют; X представляет собой C(R³) (например, CF); Z представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 231 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L¹ и L² отсутствуют; X представляет собой C(R³) (например, CF); Z представляет собой C(R³) (например, CH); Y представляет собой N; R² отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 232 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2H-индазолил);

В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 233 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, Ch); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 234 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, Ch); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 235 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 4-азаспиро[2.5]октанил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 236 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2-диметилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 237 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); В

представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 241 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 242 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 243 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 244 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероциклил (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 245 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 246 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пирозол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 284 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]тиазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 285 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 286 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 287 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 288 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 289 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CF); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a) и (III-b) представляет собой соединение 290 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 291 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b}

независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 292 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 293, 294, 295, 296 или 323 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метилимидазо[1,2-а]пирозил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 297 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 298 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пирозил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 299 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо

представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N ; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 300 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N -метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N ; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 301 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметилимидазо[1,2-a]пирозил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N -метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N ; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 302 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

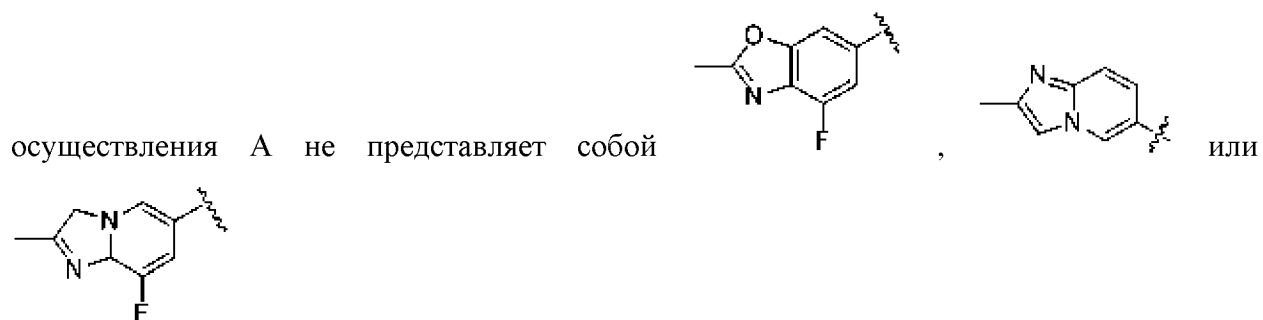
В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пирозил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N -метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N ; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 303 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пирозил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N ; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 307 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

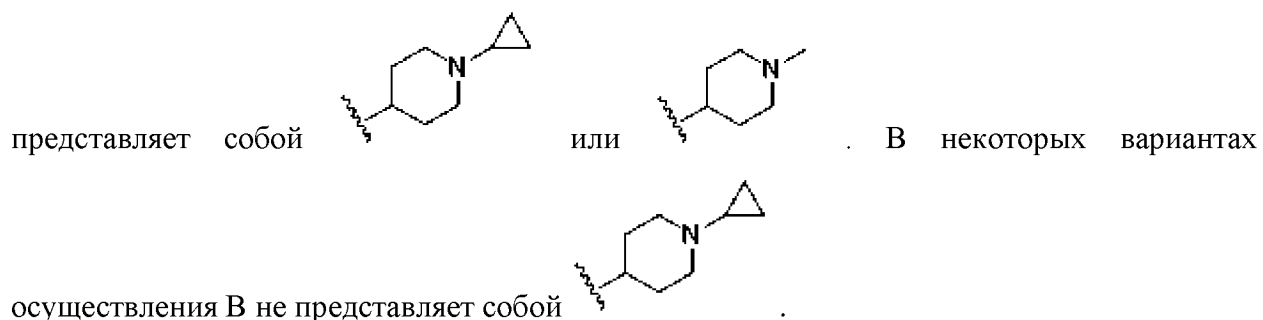
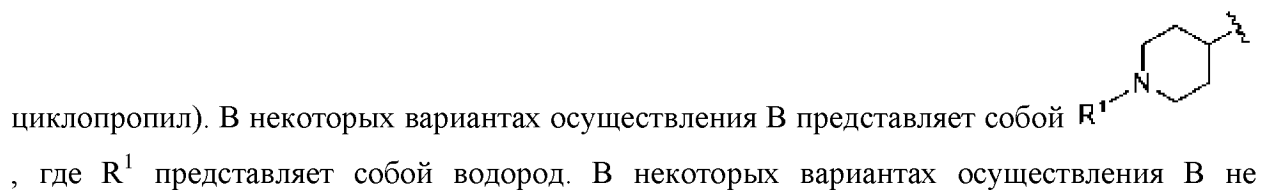
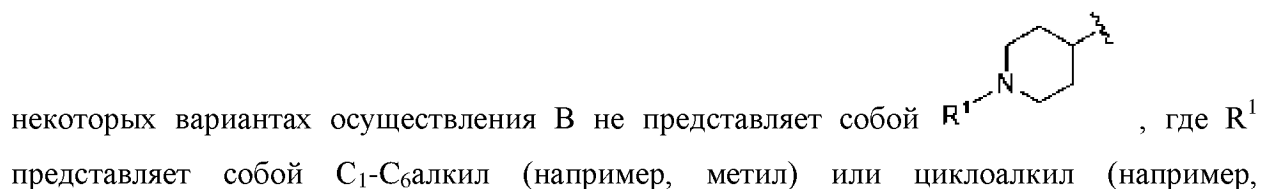
В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метилимидазо[1,2-

а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^2 отсутствует; и каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (III), (III-a), (III-b) и (III-c) представляет собой соединение 308 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (III) А представляет собой бициклический гетероарил, не содержащий кислорода. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероарил, замещенный одной или несколькими R^1 , где R^1 не представляет собой галоген. В некоторых вариантах



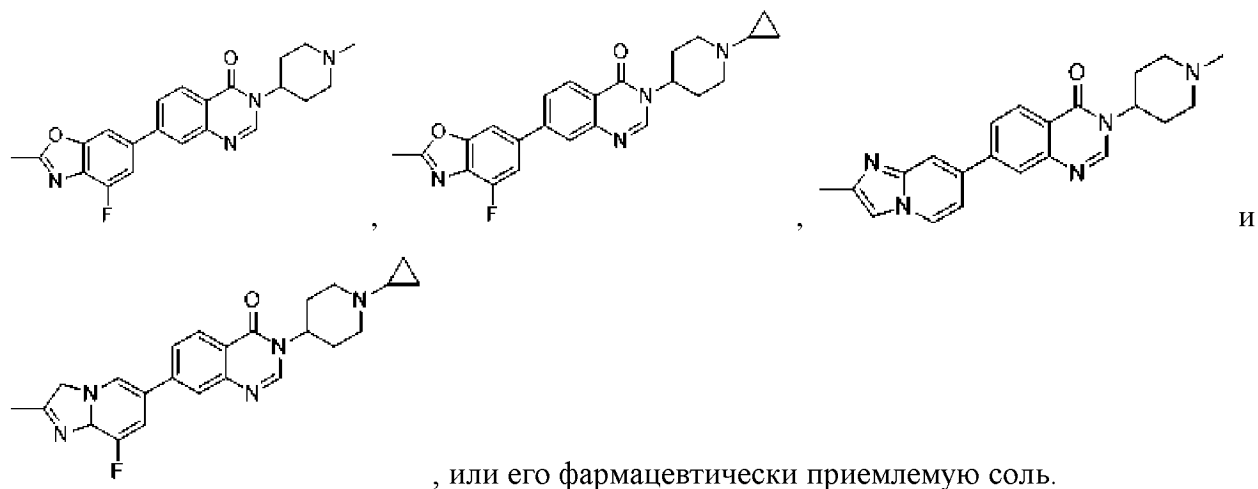
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 , где R^1 не представляет собой циклоалкил (например, циклопропил). В некоторых вариантах осуществления В представляет собой незамещенный пиперидинил (например, 0 R^1). В



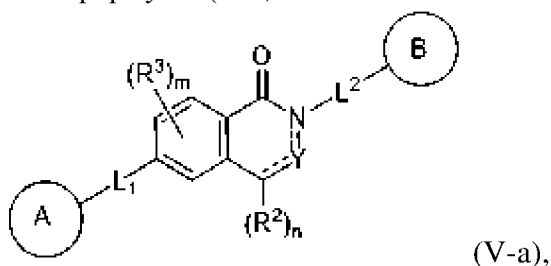
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $C(R^3)$, где R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой

CF.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) не представляет собой соединение, раскрытое в WO 2020/004594. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) не представляет собой соединение, выбранное из



В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описано соединение формулы (V-a):

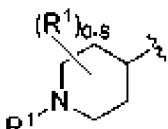
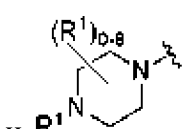


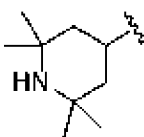
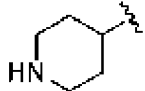
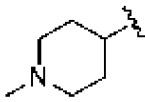
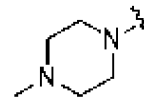
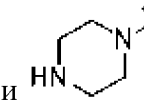
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R¹; каждый из L¹ и L² независимо отсутствует, представляет собой C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁷; Y представляет собой N, C(R^{6a}) или C(R^{6a})(R^{6b}), где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность; каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C₁-C₆алкиленарил, C₁-C₆алкениленарил, C₁-C₆алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁵; 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 R^5 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 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, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7 ; R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или галоген; каждый R^7 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^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, гетероцикл, $-OR^A$; 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^9 ; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил или C_1 - C_6 -алкиленгетероарил; каждый R^9 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген; n равняется 0, 1 или 2; m равняется 0, 1, 2 или 3; и x равняется 0, 1 или 2.

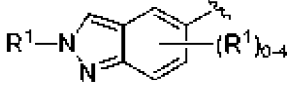
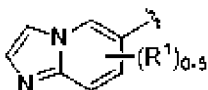
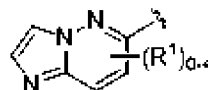
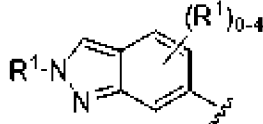
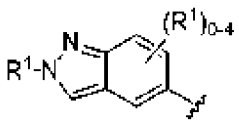
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими R^1 . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой необязательно замещенный

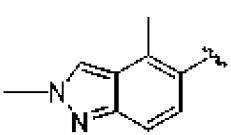
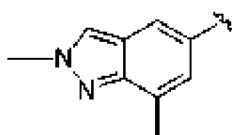
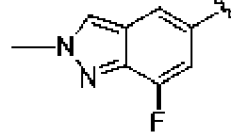
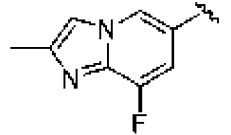
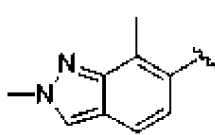
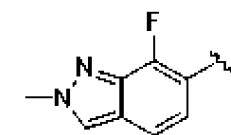
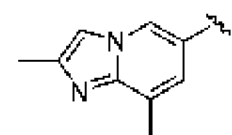
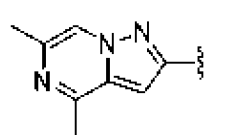
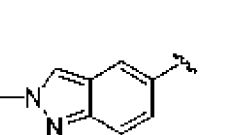
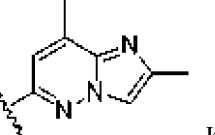
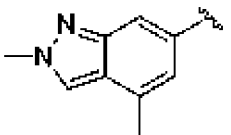


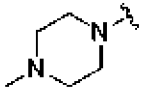
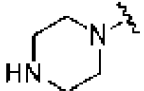
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

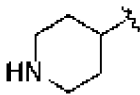
В некоторых вариантах осуществления А выбран из , , ,  и .

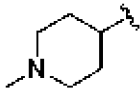
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

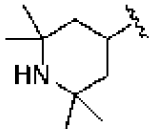
В некоторых вариантах осуществления А выбран из , ,  и . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

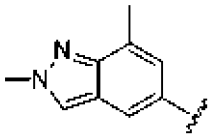
, , , , , , , , ,  и .

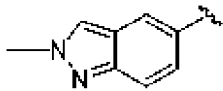
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

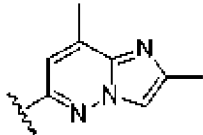
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

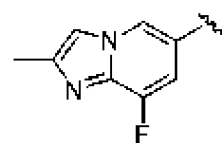
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

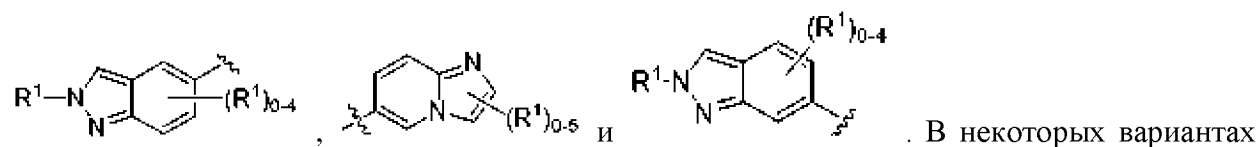
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

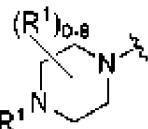
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

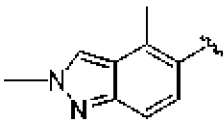
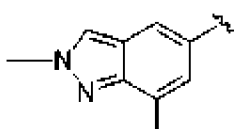
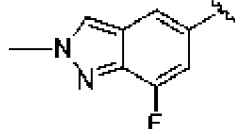
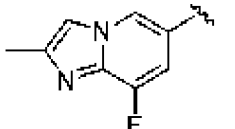
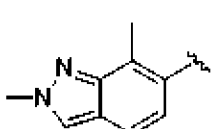
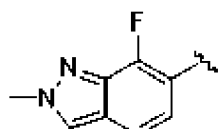
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

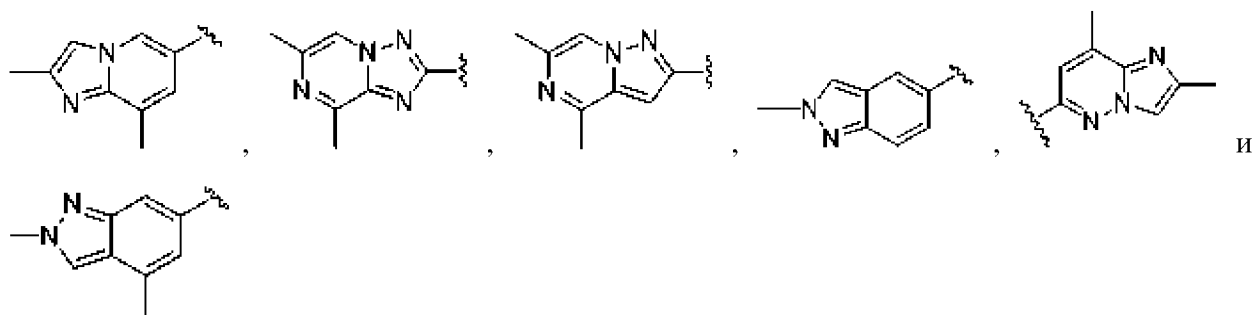


В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

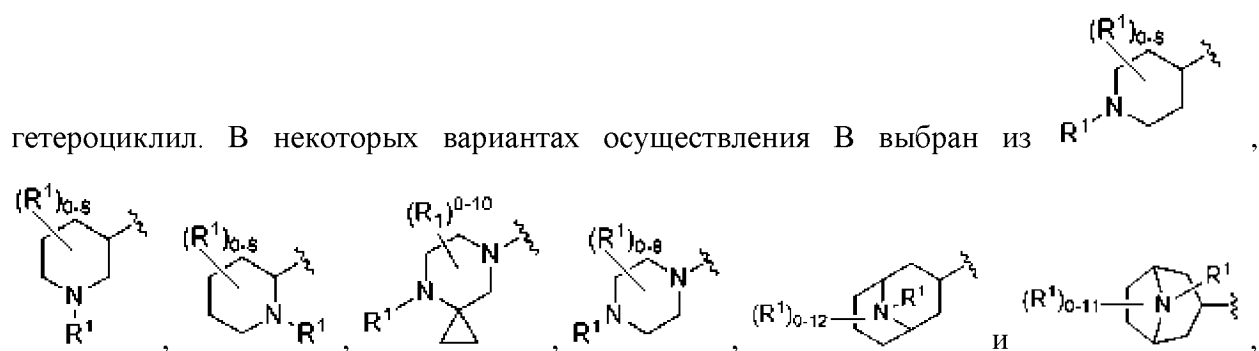


осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

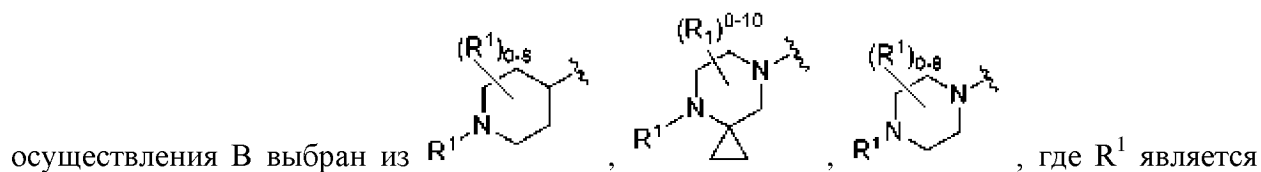
В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , , , , ,



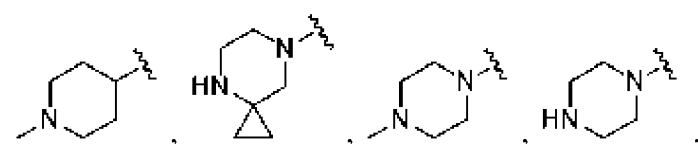
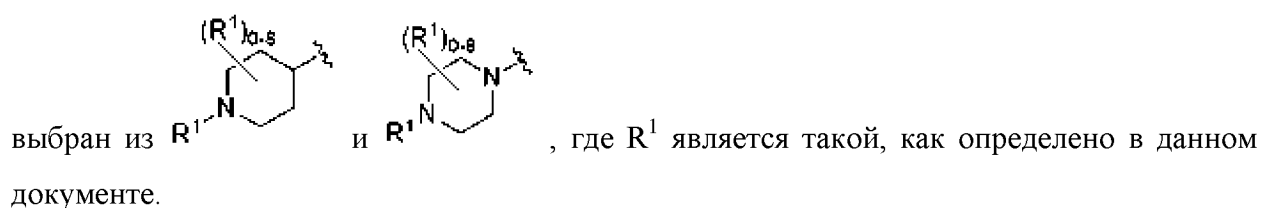
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий



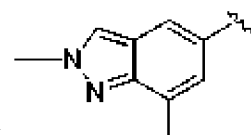
где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах



осуществления В выбран из такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

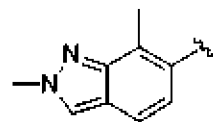


В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

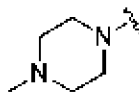


. В

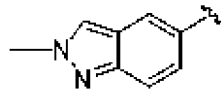
некоторых вариантах осуществления В представляет собой



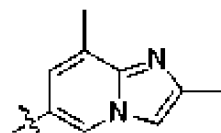
вариантах осуществления В представляет собой



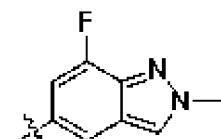
осуществления В представляет собой



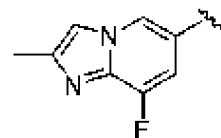
осуществления В представляет собой



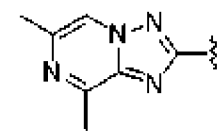
осуществления В представляет собой



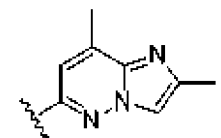
осуществления В представляет собой



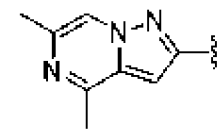
осуществления В представляет собой



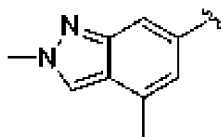
осуществления В представляет собой



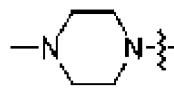
осуществления В представляет собой



осуществления В представляет собой



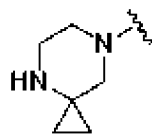
осуществления В представляет собой



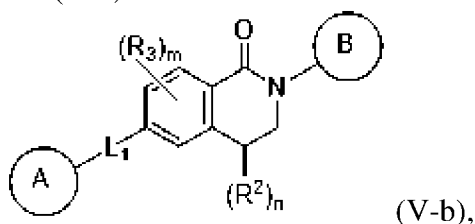
осуществления В представляет собой



осуществления В представляет собой



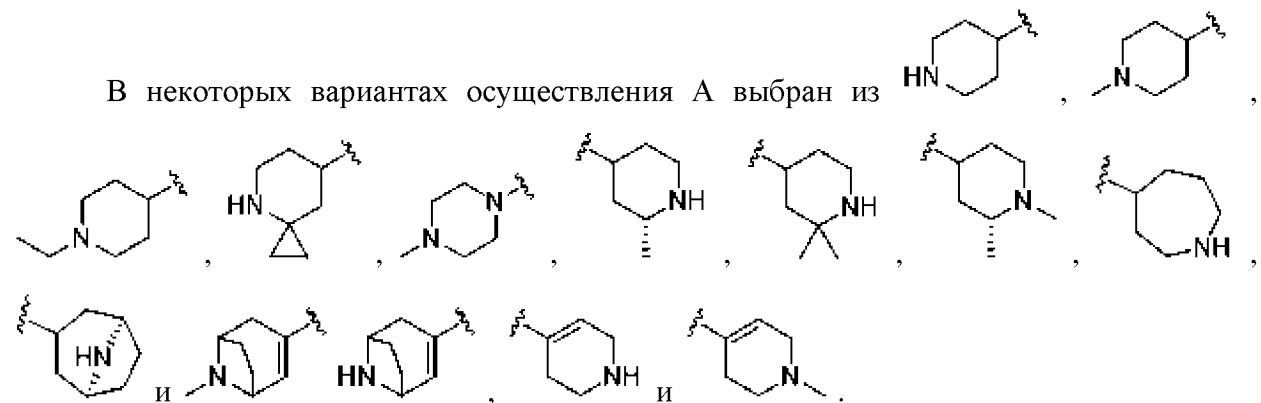
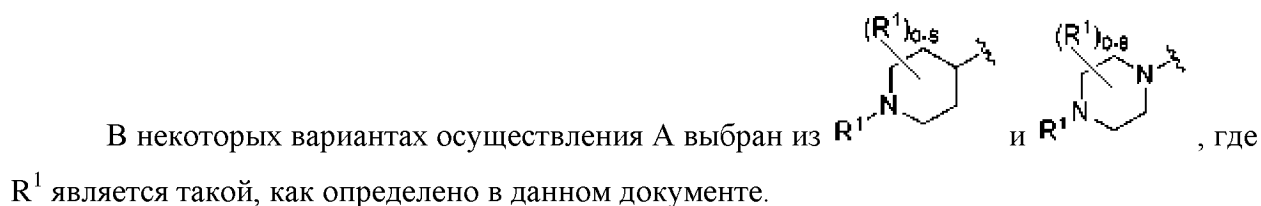
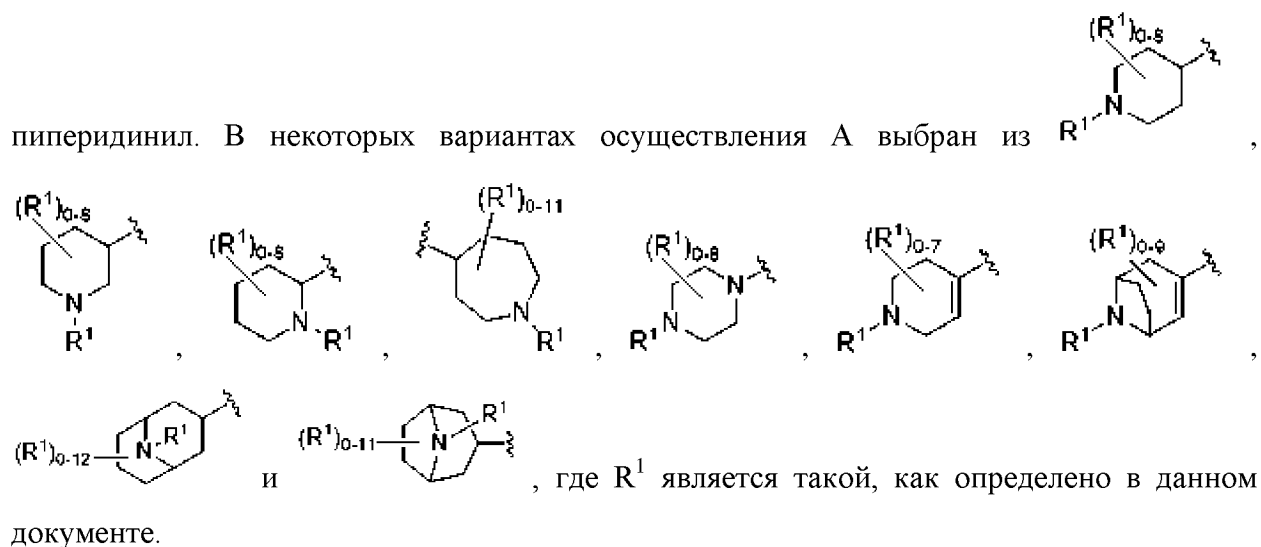
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представлено формулой (V-b):



или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером или стереоизомером, 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^1 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одной или несколькими R^7 ; 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 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, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 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, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7 ; каждый R^7 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR^A, или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими R^9 ; каждый R^D 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 -

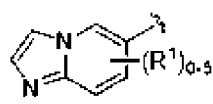
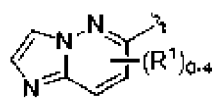
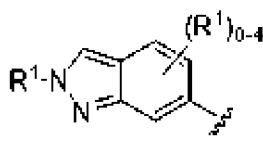
С₆алкиленарил или С₁-С₆алкиленгетероарил; каждый R⁹ независимо представляет собой С₁-С₆-алкил или галоген; n равняется 0, 1 или 2; m равняется 0, 1, 2 или 3; и x равняется 0, 1 или 2.

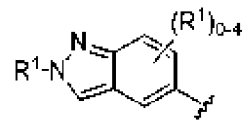
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный

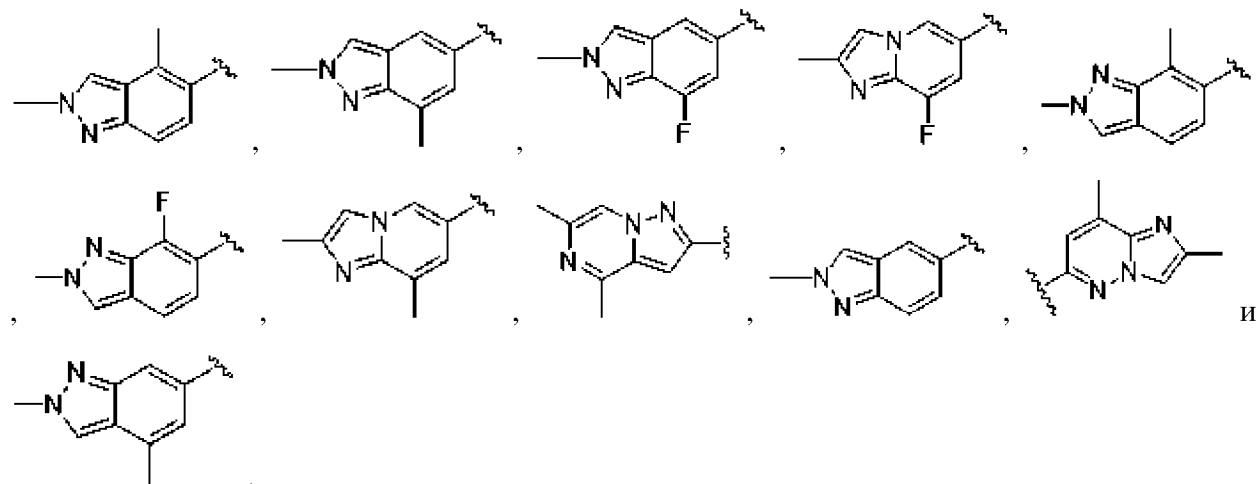


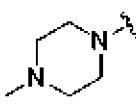
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

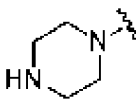


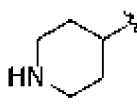

,

и

. В некоторых вариантах

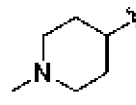
осуществления А представляет собой

, где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

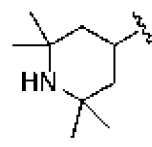


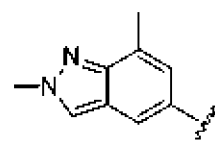
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

. В

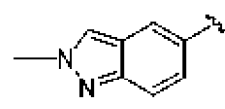
некоторых вариантах осуществления А представляет собой

. В некоторых

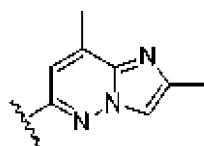
вариантах осуществления А представляет собой

. В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

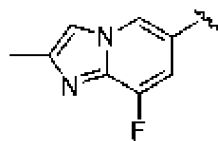
А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет

собой

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

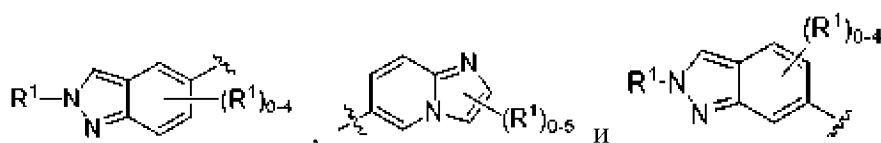

. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



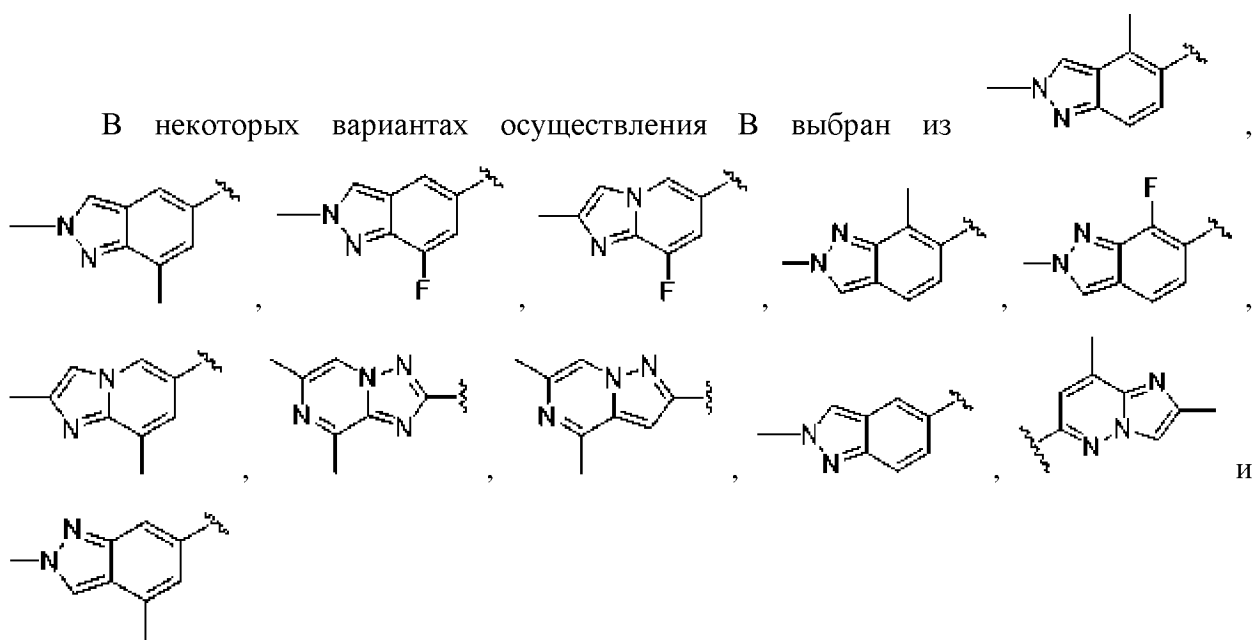
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



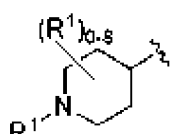
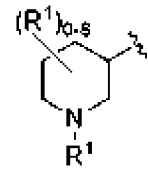
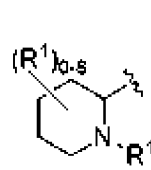
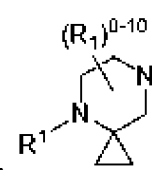
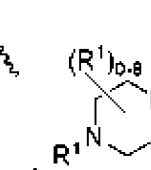
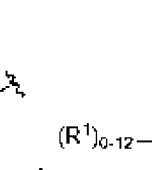
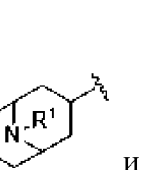
. В некоторых вариантах

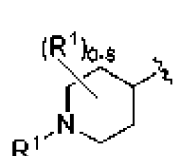
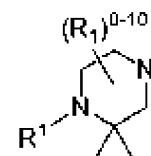
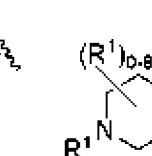
осуществления В представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

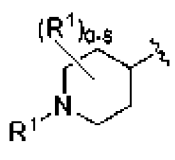
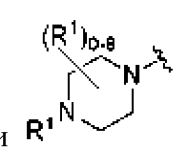
В некоторых вариантах осуществления В выбран из

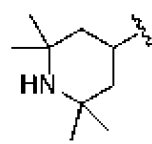
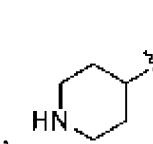
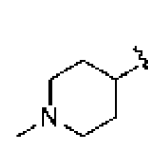
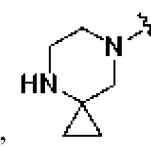
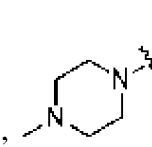
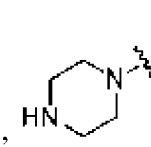


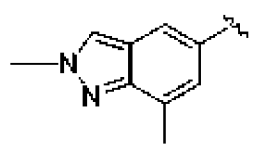
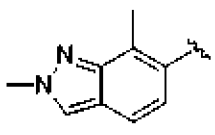
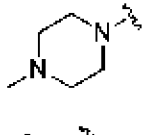
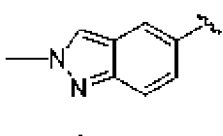
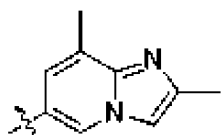
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий

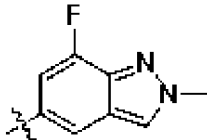
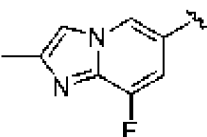
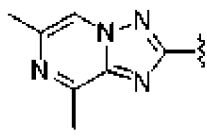
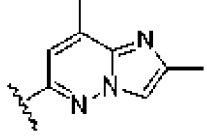
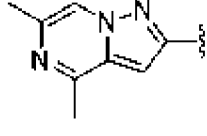
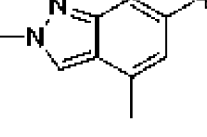
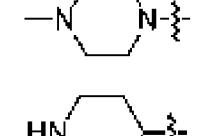
гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , , ,  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления В выбран из , , , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В

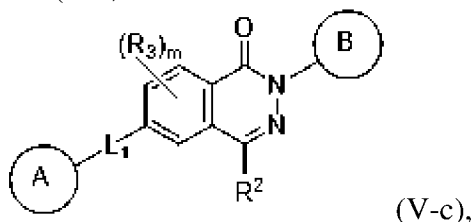
выбран из  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

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

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

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

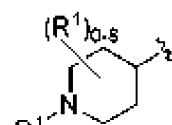
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) представлено формулой (V-c):



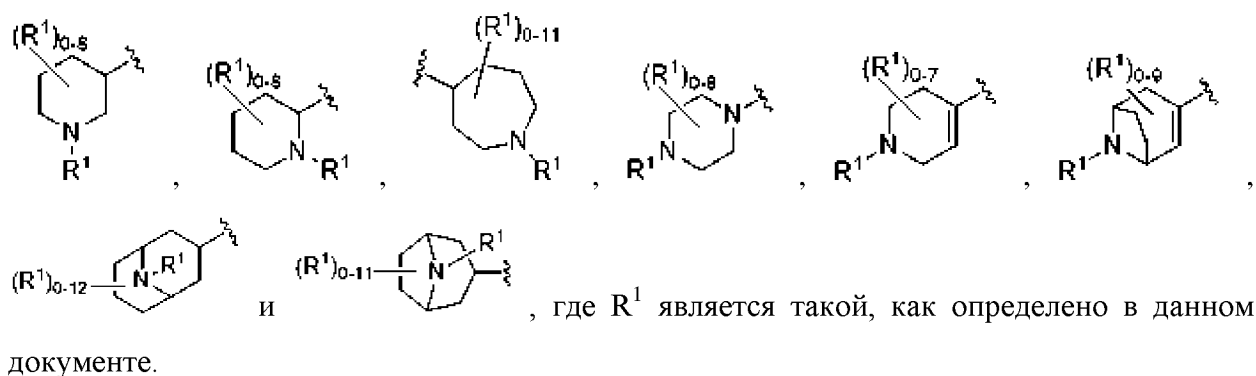
или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером или стереоизомером, где каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; L^1 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -

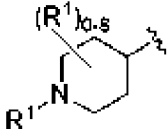
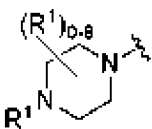
гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)- или -C(O)N(R⁴)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁷; каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C₁-C₆алкиленарил, C₁-C₆алкениленарил, C₁-C₆алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁵; 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 R⁵; каждый R² независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил; R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D; R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; каждый R⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁷; каждый R⁷ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкиленарил, C₁-C₆алкиленгетероарил, -C(O)R^D или -S(O)_xR^D; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-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 R⁹; каждый R^D независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкиленарил или C₁-C₆алкиленгетероарил; каждый R⁹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или галоген; n равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

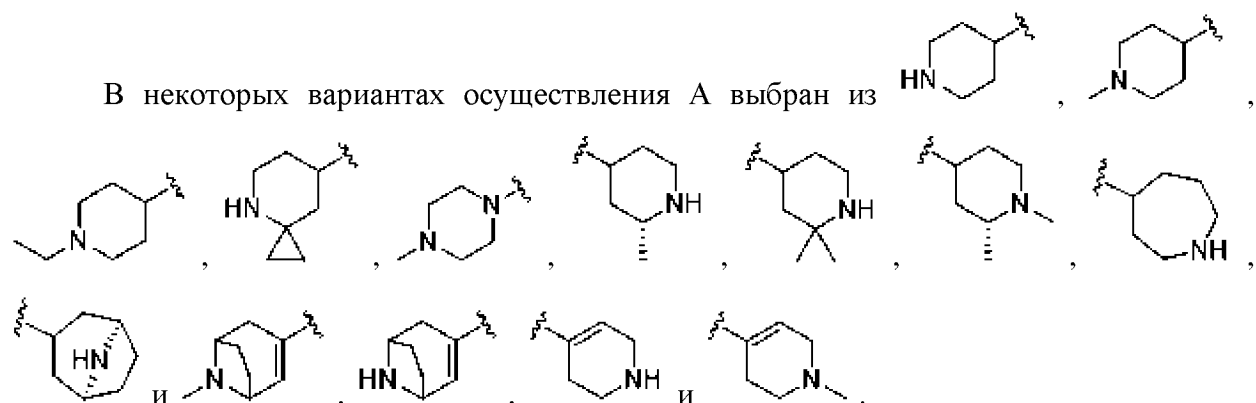
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R¹. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно замещенный



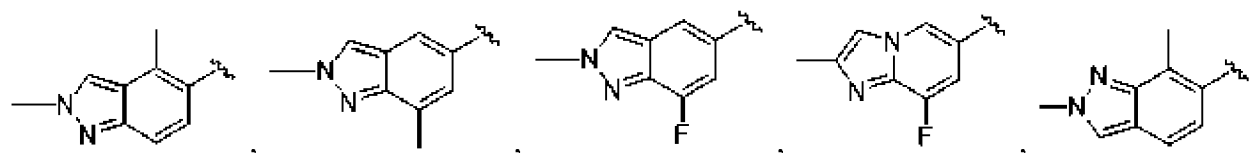
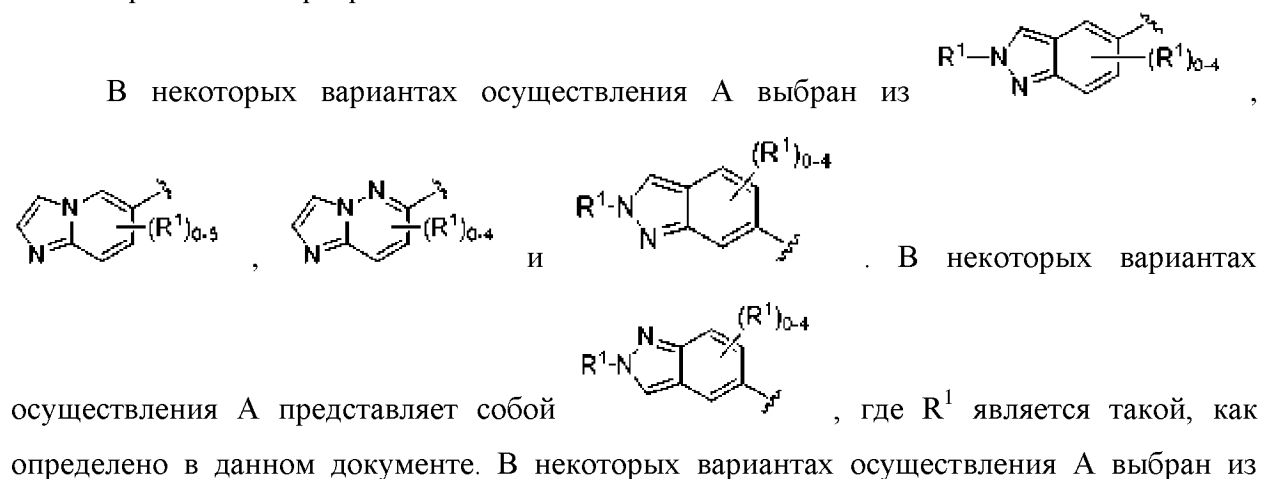
пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления А выбран из R¹ ,

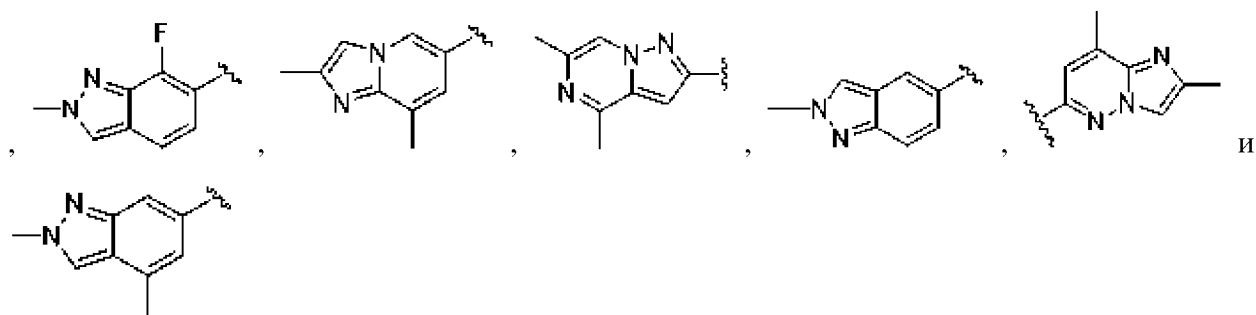


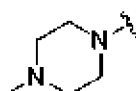
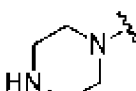
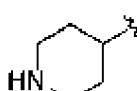
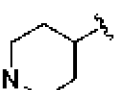
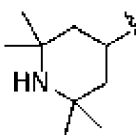
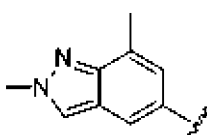
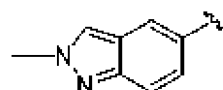
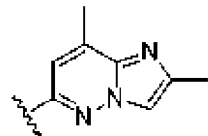
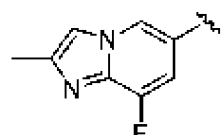
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R^1 является такой, как определено в данном документе.



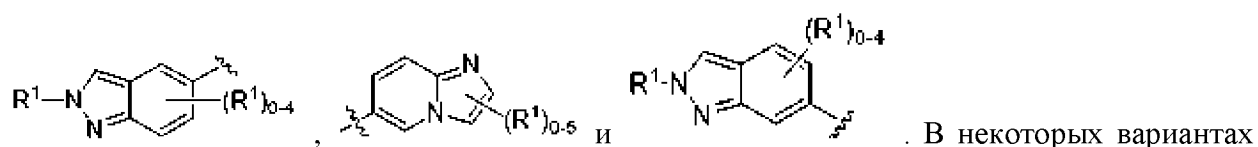
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

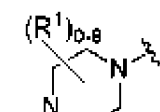


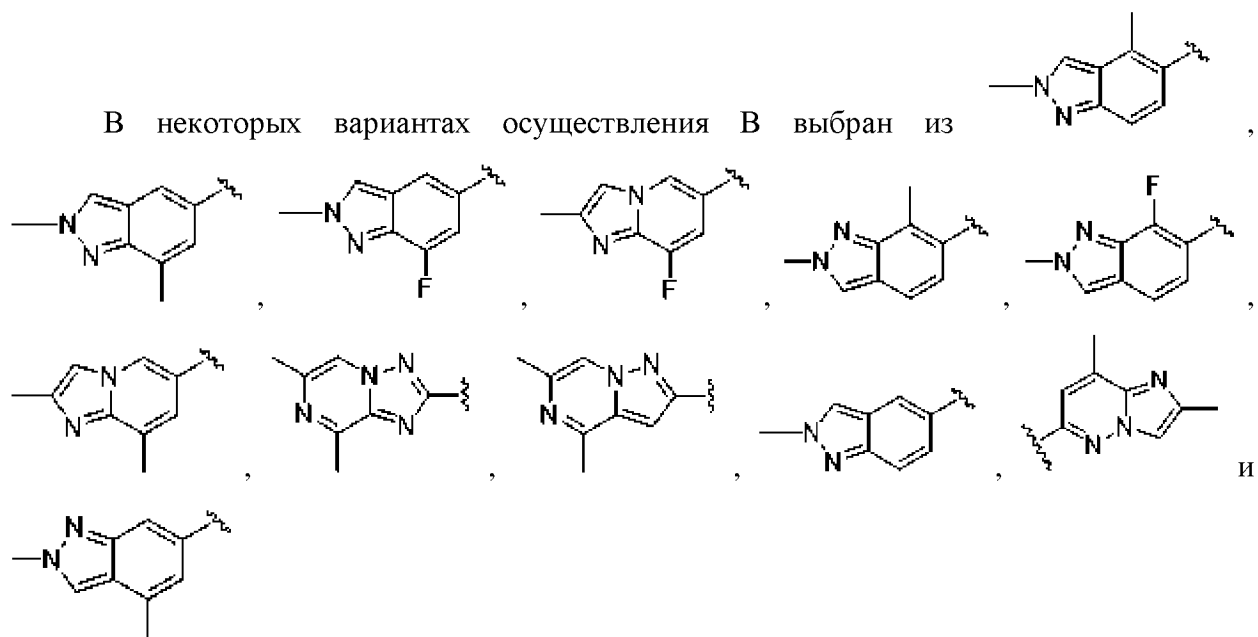


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых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

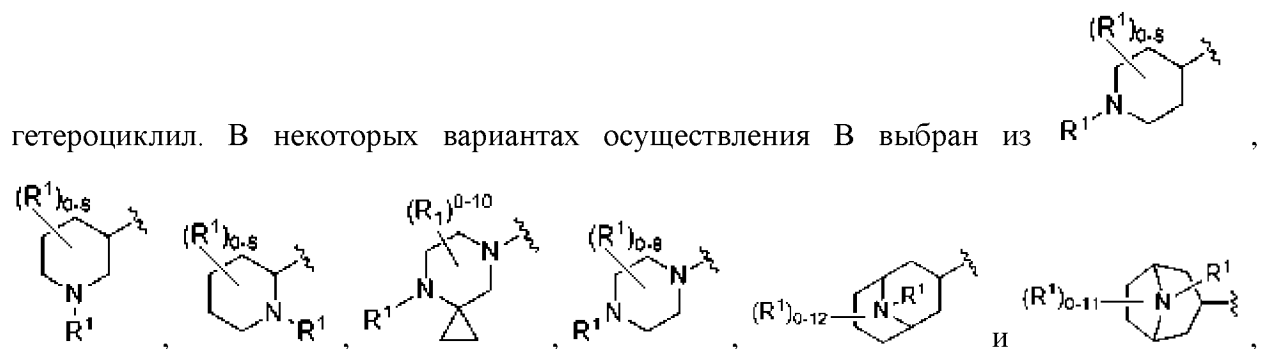
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из



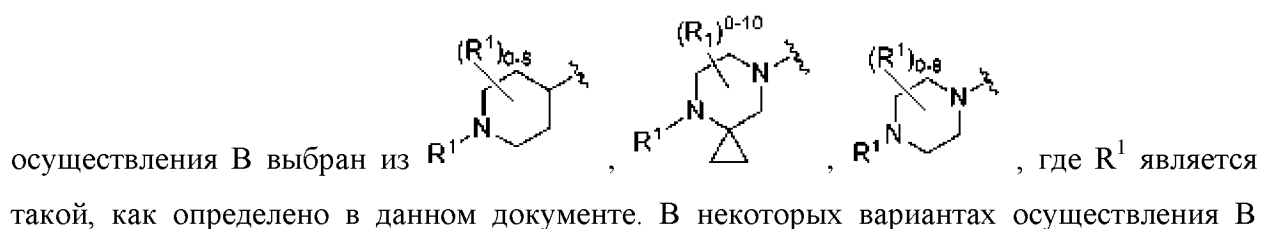
осуществления В представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

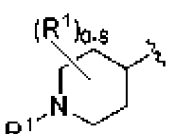
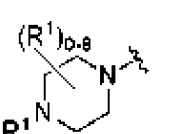


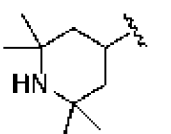
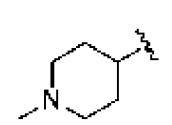
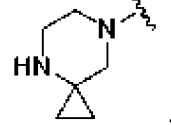
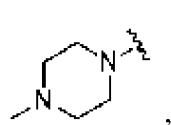
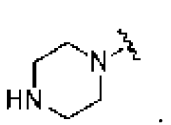
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий

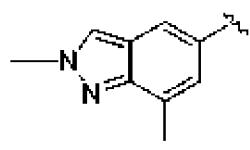
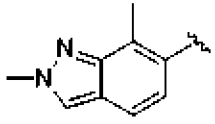
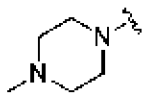
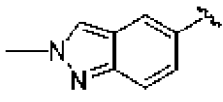
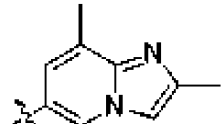
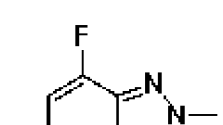
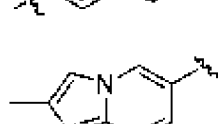
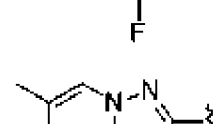
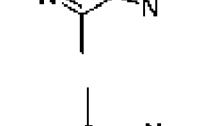
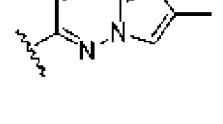


где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах

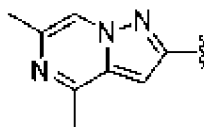


выбран из  и , где R¹ является такой, как определено в данном документе.

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

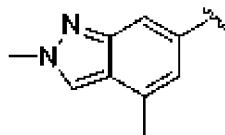
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых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

осуществления В представляет собой



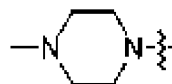
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



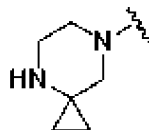
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой

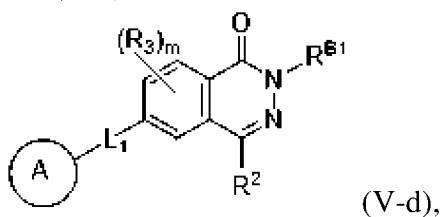


. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



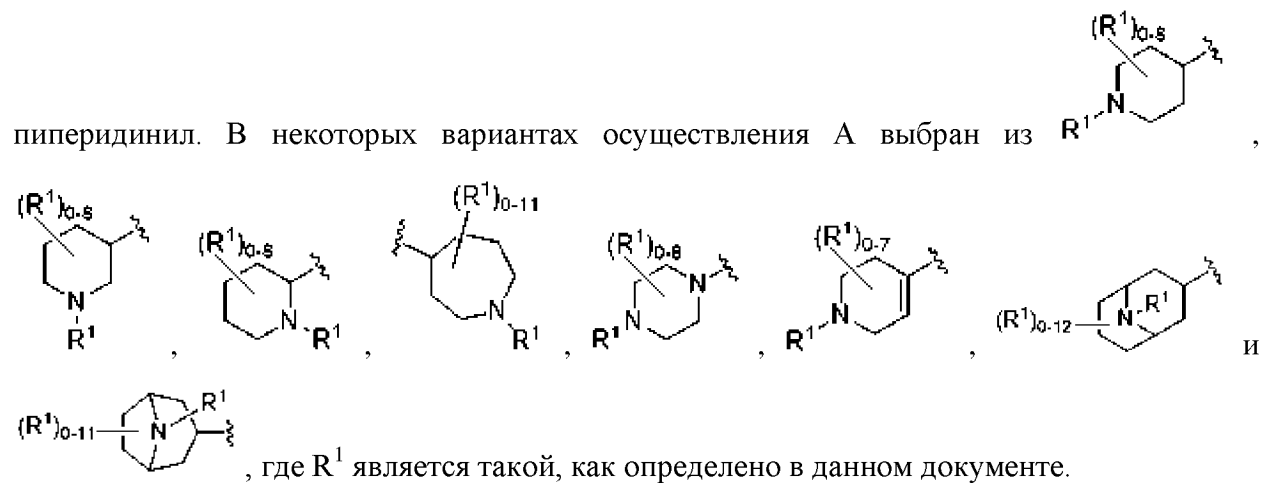
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) представлено формулой (V-d):

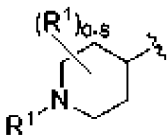
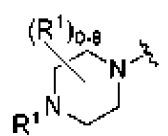


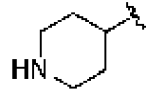
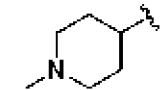
или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером или стереоизомером, где А представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; R^{B1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил, каждый из которых необязательно замещен R^{10} ; L^1 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^7 ; 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ; каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; R^3 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,

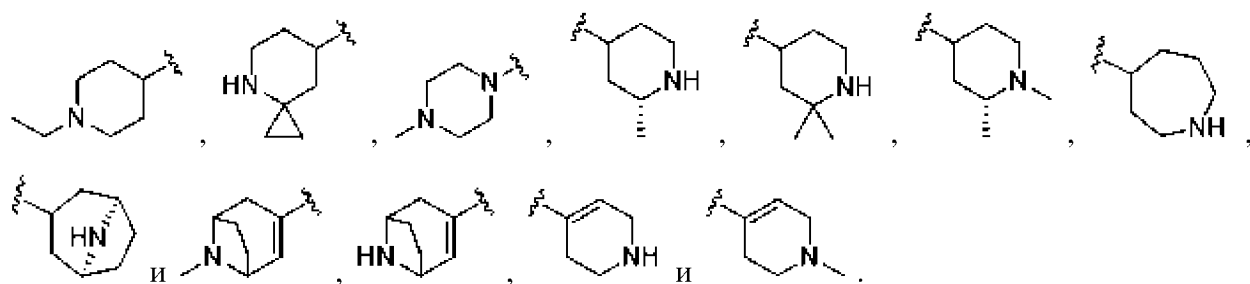
галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7 ; каждый R^7 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; 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^9 ; каждый R^D 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 из R^9 и R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген; n равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

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



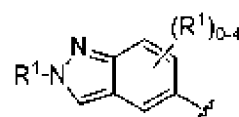
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

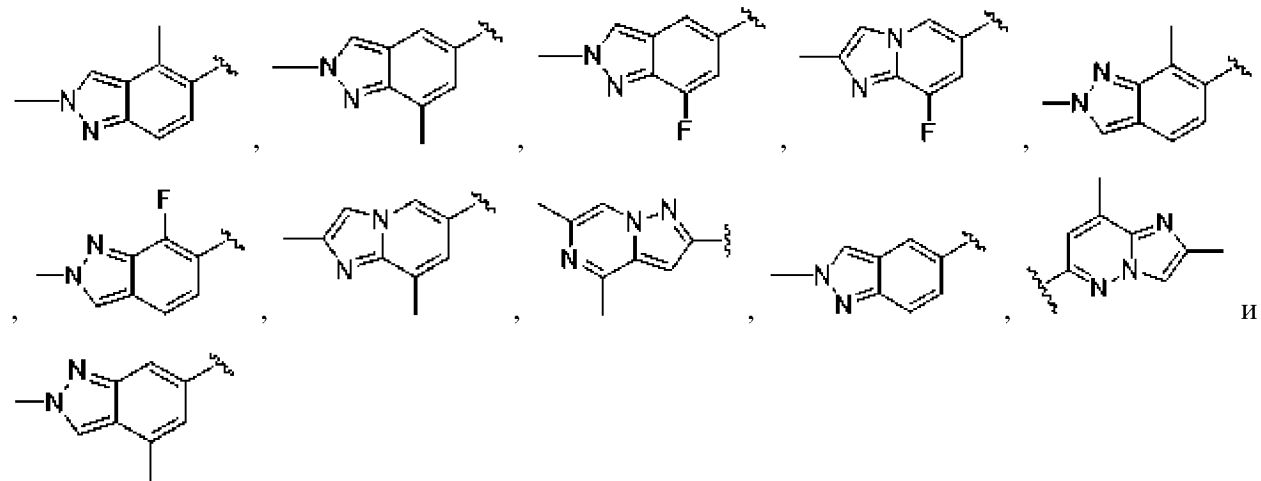
В некоторых вариантах осуществления А выбран из , ,

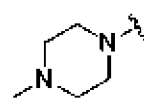
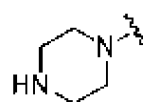
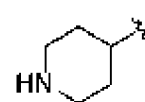


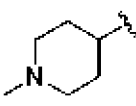
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

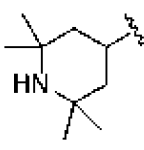


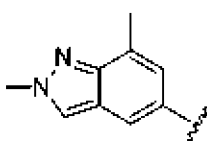
осуществления А представляет собой , где R¹ является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из

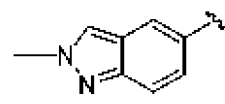


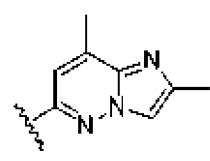
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

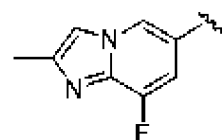
осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

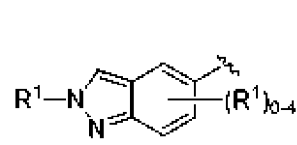
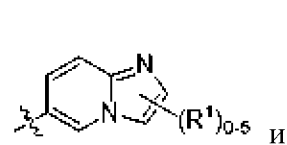
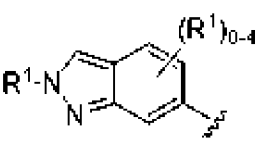
собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

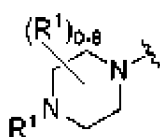
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

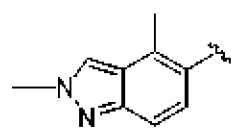
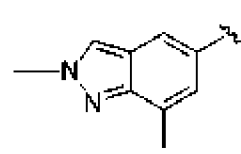
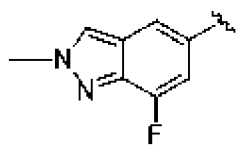
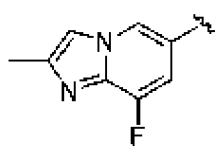
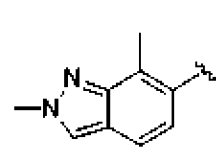
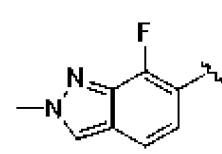
. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой

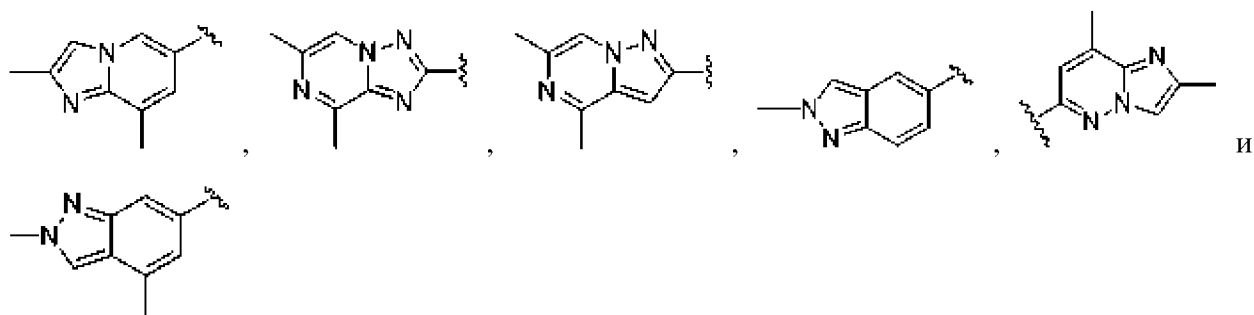


В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В выбран из

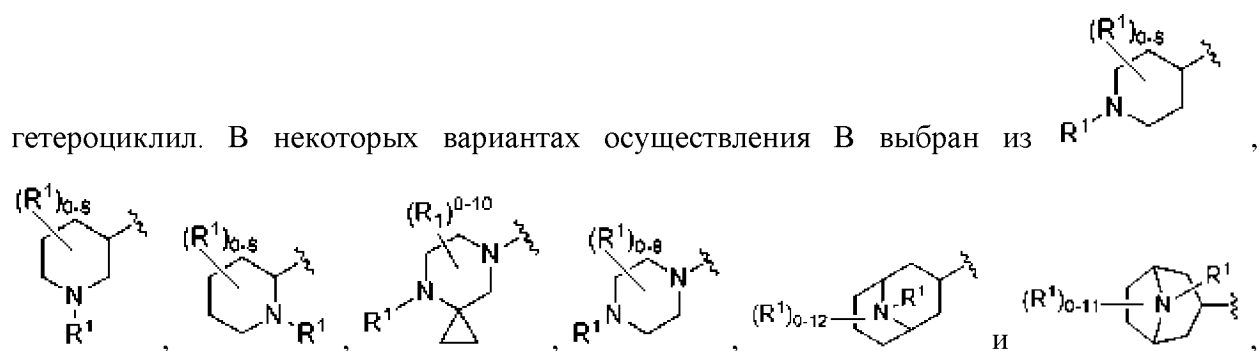
,  и . В некоторых вариантах

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

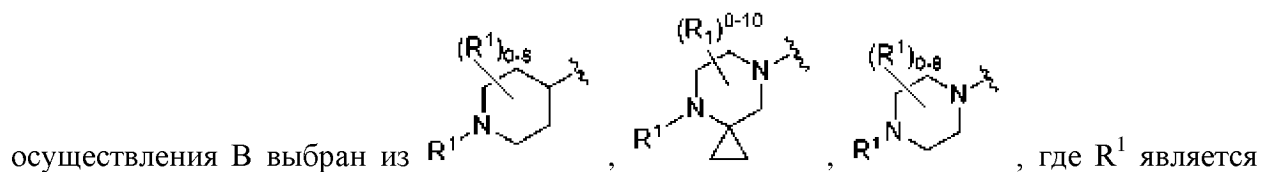
В некоторых вариантах осуществления В выбран из , , , , , ,



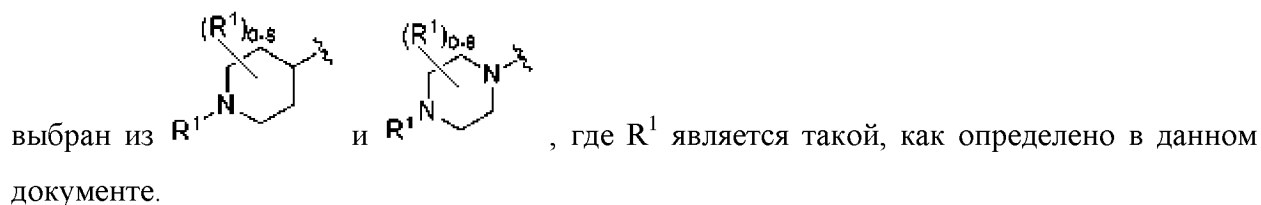
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл или бициклический азотсодержащий



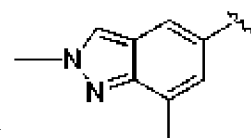
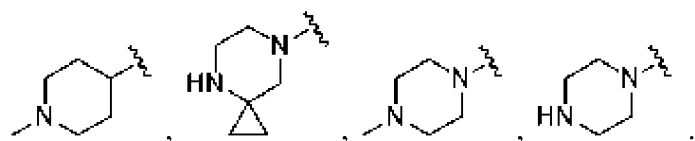
где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах



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

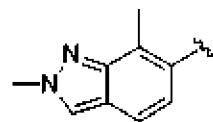


В некоторых вариантах осуществления В выбран из



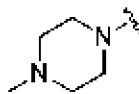
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления В представляет собой



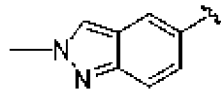
. В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой



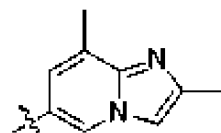
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



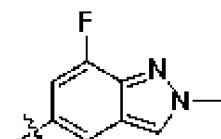
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



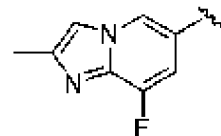
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



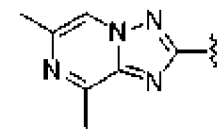
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



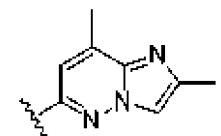
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



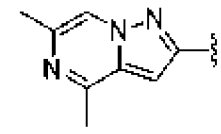
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



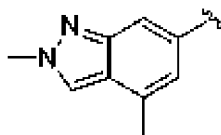
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



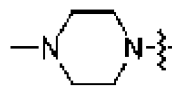
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



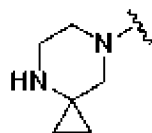
. В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой



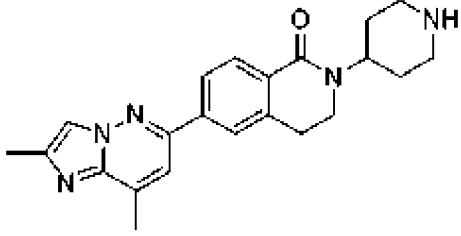
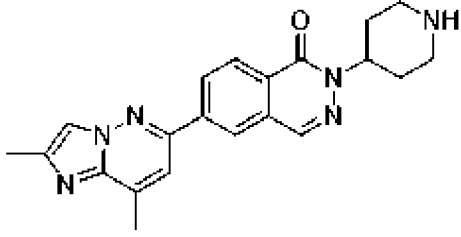
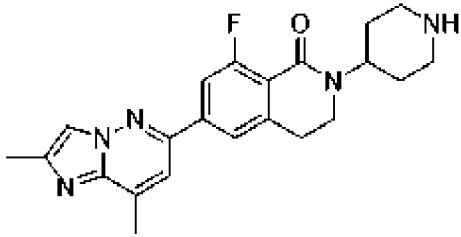
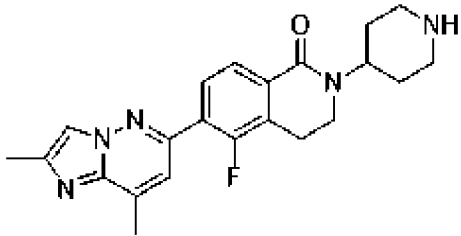
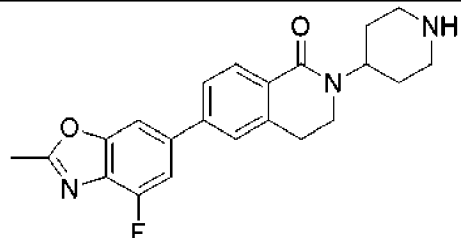
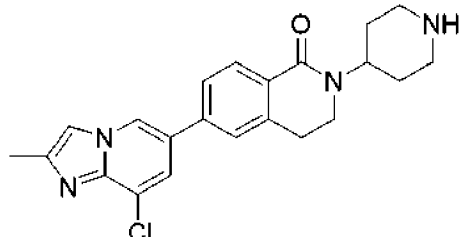
. В некоторых вариантах

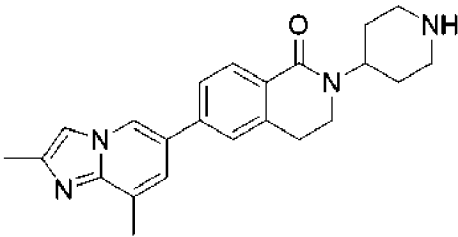
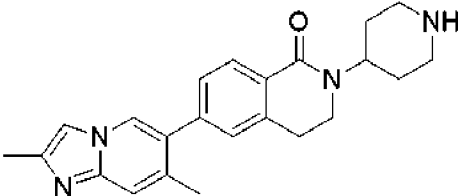
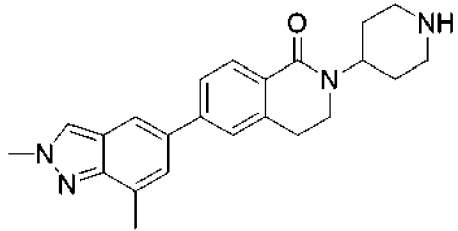
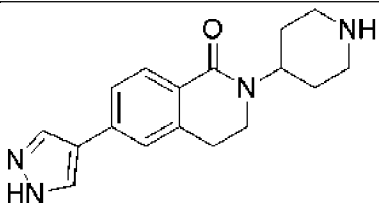
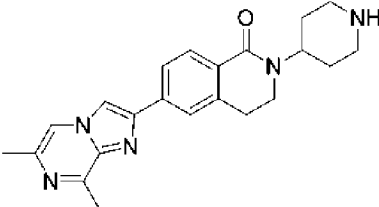
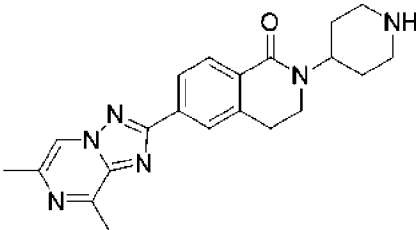
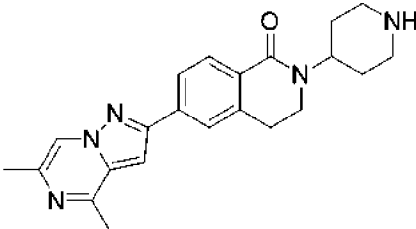
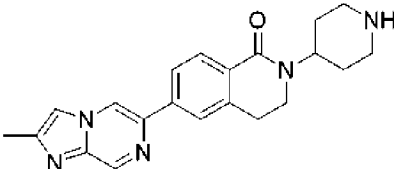
осуществления В представляет собой



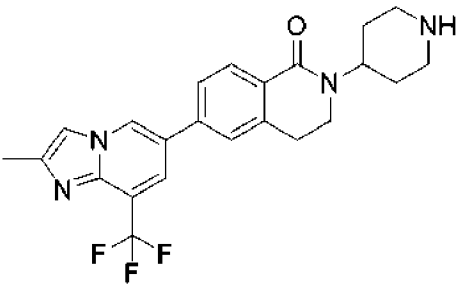
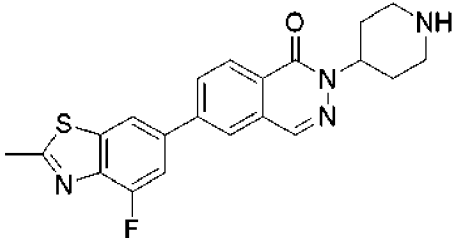
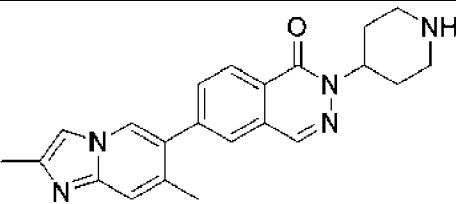
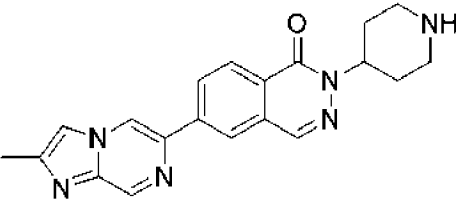
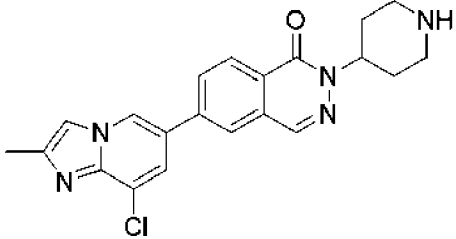
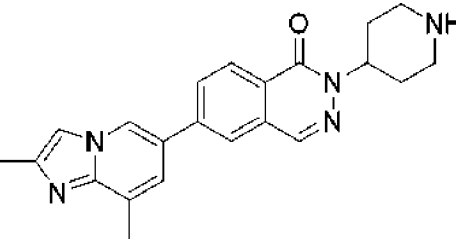
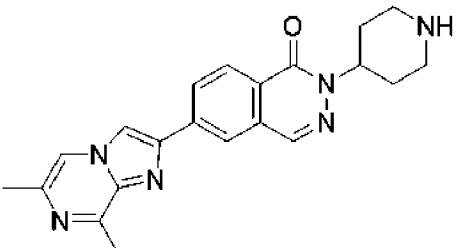
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) выбрано из соединения в таблице 5 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

Таблица 5. Иллюстративные соединения формулы (V)

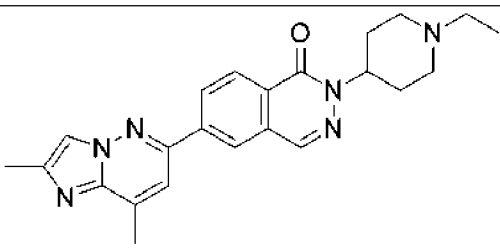
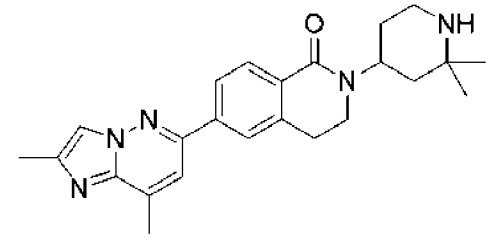
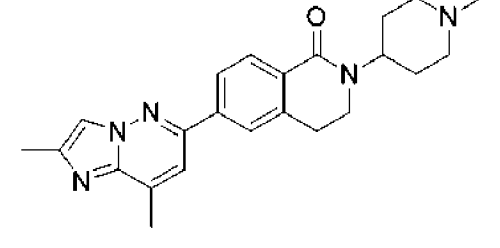
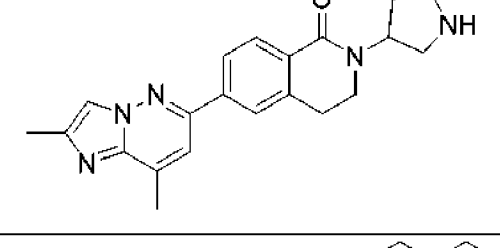
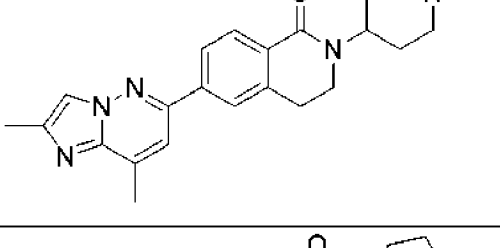
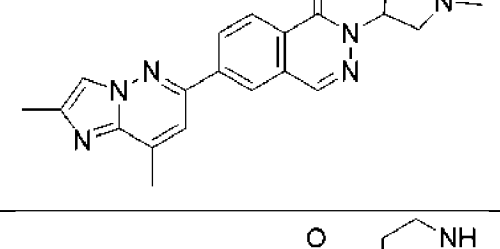
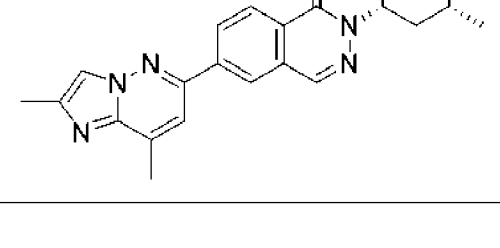
№ соединения	Структура
185	
186	
187	
188	
215	
216	

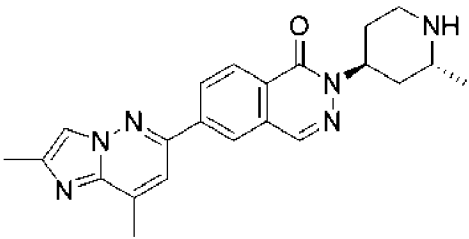
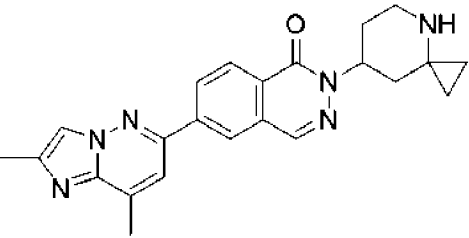
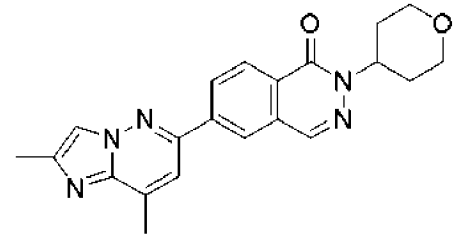
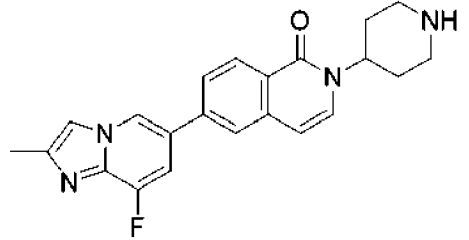
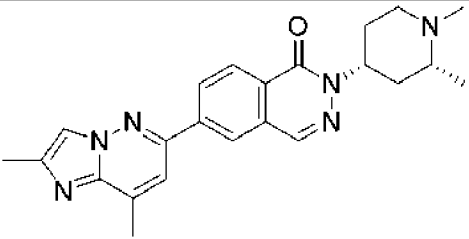
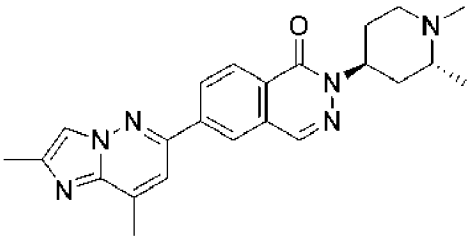
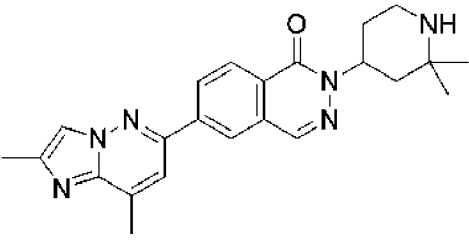
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

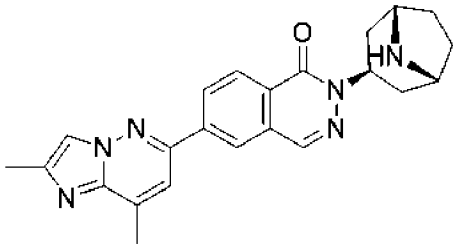
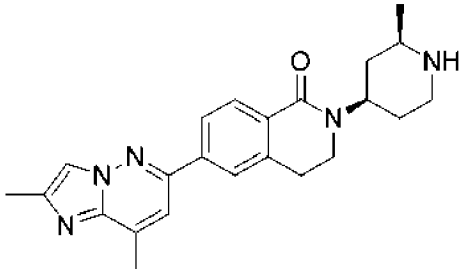
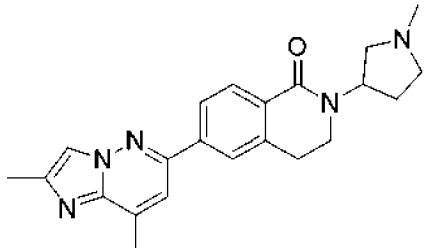
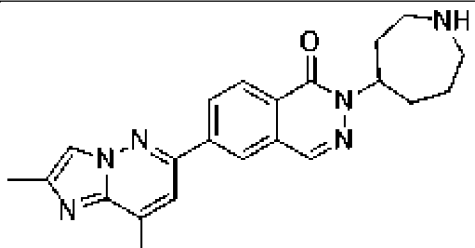
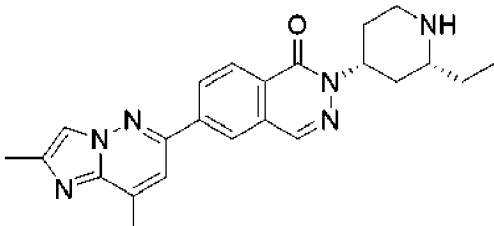
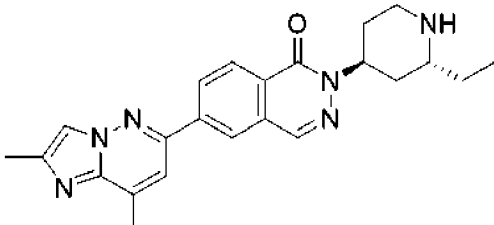
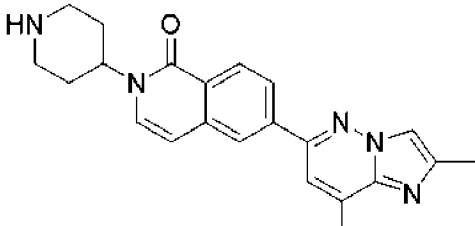
225	
226	
247	
248	
249	
250	
251	

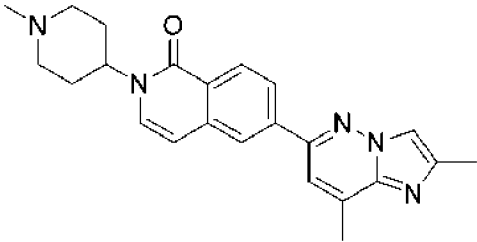
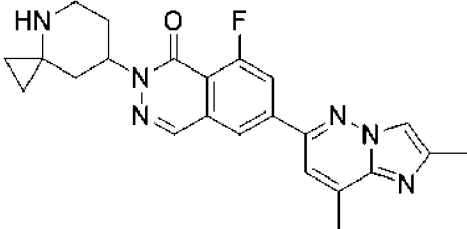
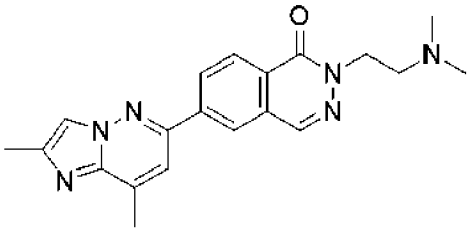
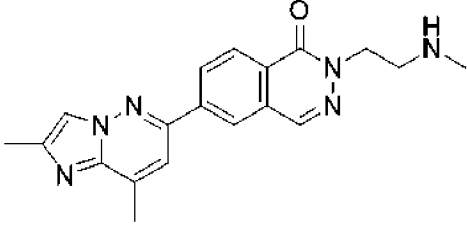
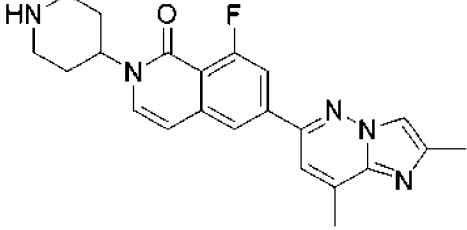
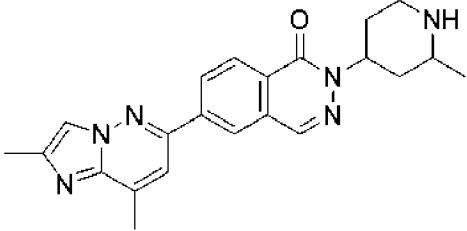
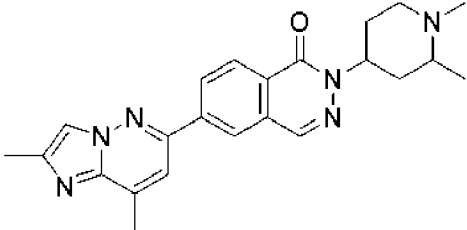
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

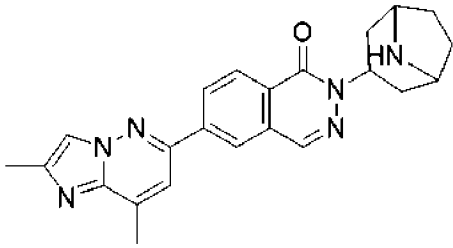
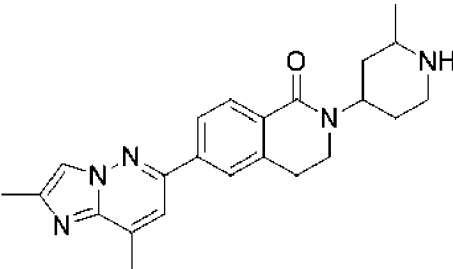
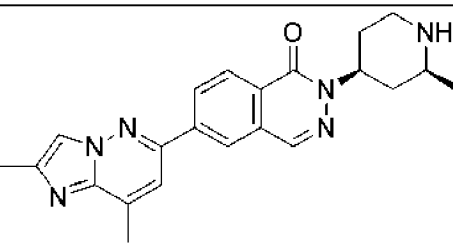
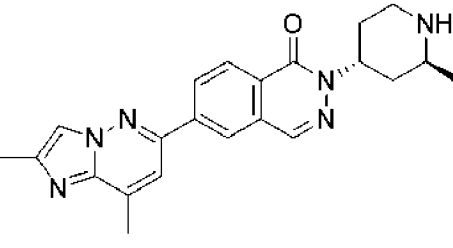
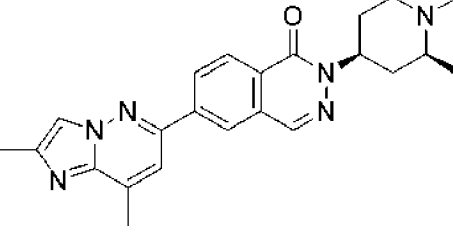
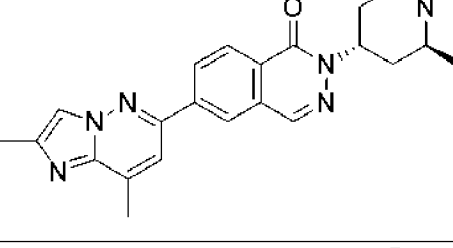
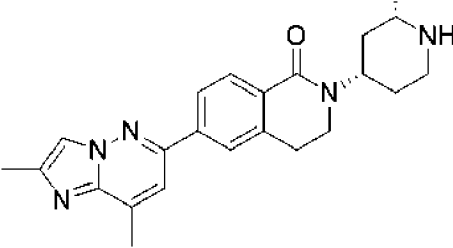
259	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
260	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
261	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
262	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
263	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
264	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>
265	 <chem>Cc1nc2nc(cc12)-c3ccc4c(=O)n(n3)N5CCCCC5</chem>

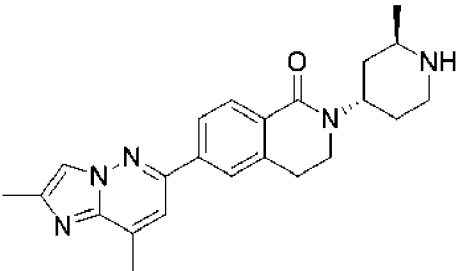
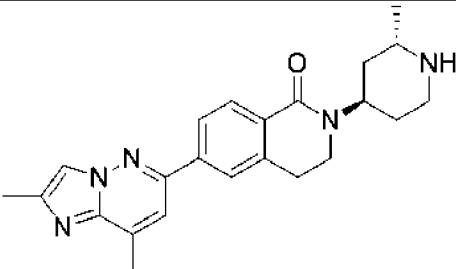
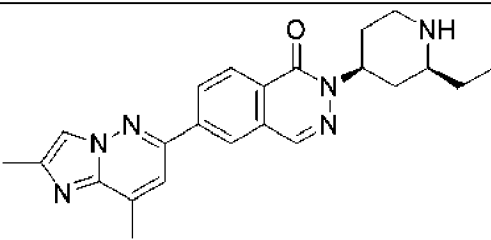
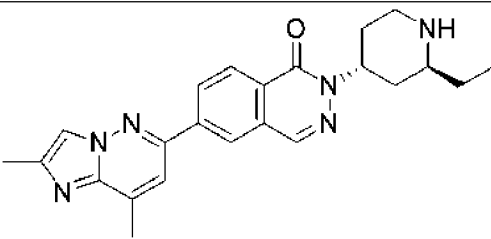
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	

280	
281	
282	
283	
304	
305	
309	

310	
312	
313	
314	
322	
324	
325	

326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	

333	
334	
335	
336	

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 185 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 186 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например,

пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой галоген (например, F); m равняется 1; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 187, 188 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 215 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 216 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 217 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 218 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,7-диметил-2H-индазол); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 219 или его фармацевтически

приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиразолил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 220 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 221 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 222 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 223 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метилимидазо[1,2-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 224 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 7-фтор-2-метил-2Н-индазол); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например,

пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 225 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 226 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 247 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 248 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 249 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 250 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметил-2Н-индазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 251 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 252 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]тиазолил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 253 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 254 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 2-метилимидазо[1,2-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 255 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероциклил (например, 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления

соединение формулы (V) представляет собой соединение 256 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 257 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 258 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 259 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 260 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиразил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 261 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридинил); В представляет собой моноциклический

гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 262 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2H-индазол); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 263 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2- b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пирролидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 264 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2- b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N -метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 265 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2- b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N -этилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N ; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 266 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2- b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2-диметилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 267 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 268 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пирролидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 269 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-этилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 270 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпирролидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 271 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперидин); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 272, 273, 324, 328, 329 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-

азаспиро[2.5]октанил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 274 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, тетрагидро-2H-пиранил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 275 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})$ (например, CH); R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 276 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метил-2-метилпиперидин); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 277, 278, 325, 330, 331 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2-диметилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 279 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 8-азабицикло[3.2.1]октанил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 280, 326, 332, 333, 334 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A

представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 281, 327 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпирролидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})(R^{6b})$ (например, CH_2); каждый R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 282 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, азепанил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 283 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-этилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 304, 305, 328, 335, 336 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})$ (например, CH); R^2 представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 309 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, N-метилпиперидинил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой $C(R^{6a})$ (например, CH); R^2

представляет собой водород; m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 310 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (V) A представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-азаспиро[2.5]октанил); L^1 и L^2 отсутствуют; Y представляет собой N; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой галоген (например, F); m равняется 1; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение 312 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

Фармацевтические композиции, наборы и введение

В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (III) или (V), например, соединение формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) ("активного ингредиента") с носителем и/или одним или несколькими другими дополнительными ингредиентами и затем при необходимости и/или при желании придания формы и/или упаковывания продукта в желаемую одно- или многодозовые единицы введения.

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

одна третья такой дозировки.

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

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

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

Термин "парентеральный", применяемый в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутрибрюшинную, внутриочаговую и внутричерепную методики инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные 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 инъеклируемый 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 суппозиторий 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V). 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 формул (I), (III) или (V). 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 формул (I), (III) или (V) 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, CLIC2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1,

COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GF11, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3,

MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF, MYT1, 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, SH3BGR2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9,

STAG1, STAG2, STAMBPLI, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, 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, TFDPI, 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 иллюстративный гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например, pre-mRNA), включают гены 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, FXD3, 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, AHNK, 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, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,
 CTB-13L3.1, CLDND1, AC021660.3, CLDND1, CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4,
 MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL,
 COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMMD3-BMI1, BMI1, COPS5,
 COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14, RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2,
 CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3,
 CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS, AC073896.1, CS, RP11-977G19.10,
 CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4,
 CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1,
 SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1,
 CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD,
 CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB, KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11,
 DCAF8, PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B,
 AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84,
 DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C,
 DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40,
 DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN,
 DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8,
 DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3,
 DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1,
 DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2,
 EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1,
 EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K,
 EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1,
 ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6,
 EP400NL, EPB41L1, EPDR1, NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3,
 ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERRFI1, ESR2, RP11-
 544I20.2, ESRRB, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETRF1, 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, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4,
 FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXSD3,

FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7, MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ, GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3, CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141, EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3, ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1, OR51B5, HBG2, HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3, HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3, HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1, NUP62, AC011452.1, IL4I1, NUP62, CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1, RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2, AC117457.1, LINC01014, KCTD20, KCTD7, RABGEF1, KDM1B, KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSDM4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12, CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8,

MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3, SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1, MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1, MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1, MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33, BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7, MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5, MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1, CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1, NME1-NME2, NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, 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, QRIC1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D, TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1, RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAP1A, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7, AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E, RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC, RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4, ANG, AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8, CDK11A, RP11-120M18.2, PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1, CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6, INO80C, RP11-337C18.10, CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4, IRF9, RP11-484M3.5, UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6, CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4, 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, SLFN1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN, SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1, STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC, STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6, AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1, PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H, TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5, SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1, TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199, CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6, CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53, RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9, AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1,

UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1, AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24, URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYL1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2, PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10, AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28, ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493, CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512, RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559, ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1, ZNF540, ZNF577, ZNF580, ZNF581, ZNF580, ZNF581, CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619, ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.

В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий последовательность-мишень, содержит ген HTT. В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий последовательность-мишень, содержит ген SMN2.

Иллюстративные гены, которые могут быть модулированы с помощью соединений формул (I), (III) или (V), 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 пре-

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, AAAGuaaaagu, AAAGuaaaaaua, AAAGuaaaaug, AAAGuaaaaauu,
 AAAGuaaacac, AAAGuaaacca, AAAGuaaacuu, AAAGuaaaga, AAAGuaagac, AAAGuaagag,
 AAAGuaagau, AAAGuaagca, AAAGuaagcc, AAAGuaagcu, AAAGuaagga, AAAGuaaggg,
 AAAGuaaggu, AAAGuaagua, AAAGuaaguc, AAAGuaagug, AAAGuaaguu, AAAGuaaauu,
 AAAGuaauua, AAAGuacaaa, AAAGuaccgg, AAAGuacuag, AAAGuacugg, AAAGuacuuc,
 AAAGuacuug, AAAGuagcuu, AAAGuaggag, AAAGuaggau, AAAGuagggg, AAAGuaggua,
 AAAGuaguaa, AAAGuaauuu, AAAGuauccu, AAAGuaucuc, AAAGuaugga, AAAGuaugua,
 AAAGuaugug, AAAGuauguu, AAAGuauggg, AAAGuauuuu, AAAGucagau, AAAGucugag,
 AAAGugaaua, AAAGugagaa, AAAGugagac, AAAGugagag, AAAGugagau, AAAGugagca,
 AAAGugagcu, AAAGugaggg, AAAGugagua, AAAGugaguc, AAAGugagug, AAAGugaguu,
 AAAGugcguc, AAAGugcuga, AAAGuggguc, AAAGuggguu, AAAGugggaa, AAAGuguaug,
 AAAGugugug, AAAGuguguu, AAAGuuuagu, AAAGuuacu, AAAGuuagug, AAAGuuuugu,
 AAAGuugagu, AAAGuuugua, AACGuaaaac, AACGuaaagc, AACGuaaagg, AACGuaagca,
 AACGuaaggg, AACGuaaguc, AACGuaagug, AACGuaaugg, AACGuaagga, AACGuaugua,
 AACGuauguu, AACGugagca, AACGugagga, AACGugauuu, AACGuggggu, 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, AAGGuaaaauc, AAGGuaaaaug, AAGGuaaaaau,
 AAGGuaacaa, AAGGuaacau, AAGGuaaccc, AAGGuaacua, AAGGuaacuc, AAGGuaacug,
 AAGGuaacuu, AAGGuaaaga, 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, AAGGuaccac, AAGGuaccuu, 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, AAGguagccu, AAGguaggaa,
 AAGguaggag, AAGguaggau, AAGguaggca, AAGguaggcc, AAGguaggcu, AAGguaggga,
 AAGguagggc, AAGguagggg, AAGguaggggu, AAGguaggua, AAGguagguc, AAGguaggug,
 AAGguagguu, AAGguaguua, AAGguaguag, AAGguagucu, AAGguagugc, AAGguagugg,
 AAGguaguuc, AAGguaguuu, AAGguauaaa, AAGguauaa, AAGguauaca, AAGguauacu,
 AAGguauaua, AAGguauauc, AAGguauaug, AAGguauauu, AAGguaucac, AAGguaucag,
 AAGguauccc, AAGguauccu, AAGguaucuc, AAGguaucug, AAGguaucuu, AAGguaugaa,
 AAGguaugac, AAGguaugag, AAGguaugau, AAGguaugca, AAGguaugcc, AAGguaugcu,
 AAGguaugga, AAGguauggc, AAGguauggg, AAGguaugua, AAGguauguc, AAGguaugug,
 AAGguauguu, AAGguauuaa, AAGguauuac, AAGguauuag, 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, AAGguccaau,
 AAGgucccag, AAGgucccuc, AAGguccuuc, AAGgucgagg, AAGgucuaau, AAGgucuacc,
 AAGgucuaua, AAGgucuccu, AAGgucucug, AAGgucucuu, AAGgucugaa, AAGgucugag,
 AAGgucugga, AAGgucuggg, AAGgucugua, AAGgucuguu, AAGgucuucu, 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,
 AAGgugaguu, AAGgugauaa, AAGgugauca, AAGgugaucc, AAGgugauga, AAGgugaugc,
 AAGgugaugu, AAGgugauua, AAGgugauug, AAGgugauuu, AAGgugcaca, AAGgugcauc,
 AAGgugcccu, AAGgugccug, AAGgugcgug, AAGgugcguu, AAGgugcucc, AAGgugcuga,
 AAGgugcugc, AAGgugcugg, AAGgugcuua, AAGgugcuuu, AAGguggaua, AAGguggcua,
 AAGguggcug, AAGguggcuu, AAGgugggaa, AAGgugggag, AAGgugggau, AAGgugggca,
 AAGguggggc, AAGguggggcg, AAGguggggga, AAGgugggggu, AAGguggggua, AAGguggggug,
 AAGgugggguu, AAGguggguua, AAGguggguac, AAGguggguau, AAGgugggug, AAGguggguu,
 AAGguggguuc, AAGguggguuu, AAGguguaag, AAGguguaa, 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, AAGguuaua,
 AAGguuacaa, AAGguucaag, AAGguuccuu, AAGguucggc, AAGguucguu, AAGguucuaa,
 AAGguucuga, AAGguucuuu, AAGguugaau, AAGguugacu, AAGguugagg, AAGguugagu,
 AAGguugaua, AAGguugcac, AAGguugcug, AAGguuggaa, AAGguuggca, AAGguuggga,
 AAGguugggg, AAGguuggua, AAGguugguc, AAGguuggug, AAGguugguu, AAGguuguua,

AAGguugucc, AAGguugugc, AAGguuguua, AAGguuuacc, AAGguuuaua, AAGguuuuuu,
 AAGguuuuccu, AAGguuuucgu, AAGguuuugag, AAGguuuugca, AAGguuuugcc, AAGguuuugcu,
 AAGguuuugga, AAGguuuuggu, AAGguuuugua, AAGguuuuguc, AAGguuuugug, AAGguuuuuua,
 AAGguuuuua, AAGguuuuucg, AAGguuuuugc, AAGguuuuugu, AAGguuuuuuu, AAUgcaagua,
 AAUgcaaguc, AAUguaaaca, AAUguaaaaua, AAUguaaauc, AAUguaaaug, AAUguaaaau,
 AAUguaacua, AAUguaagaa, AAUguaagag, AAUguaagau, AAUguaagcc, AAUguaagcu,
 AAUguaagga, AAUguaagua, AAUguaaguc, AAUguaagug, AAUguaaguu, AAUguaauca,
 AAUguaauga, AAUguaaugu, AAUguacauc, AAUguacaug, AAUguacgau, AAUguacgua,
 AAUguacguc, AAUguacgug, AAUguacucu, AAUguaggca, 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, ACAGcaagua,
 ACAGuaaaaua, ACAGuaaaug, ACAGuaagaa, ACAGuaagca, ACAGuaagua, ACAGuaaguc,
 ACAGuaagug, ACAGuaaguu, ACAGuacgua, ACAGuaggug, ACAGuaauac, ACAGuaugua,
 ACAGucaguu, ACAGugagaa, ACAGugagcc, ACAGugagcu, ACAGugagga, ACAGugaggu,
 ACAGugagua, ACAGugaguc, ACAGugagug, ACAGugaguu, ACAGugggua, ACAGuggguu,
 ACAGuguuaa, ACAGuuagc, ACAGuuagu, ACAGuuagu, ACAGuugagu, ACAGuuguga,
 ACCguaagua, ACCgugagaa, ACCgugagca, ACCgugaguu, ACCgugggug, ACGuaaaac,
 ACGguaacua, ACGguaagua, ACGguaagug, ACGguaaguu, ACGguaauua, ACGguaauuu,
 ACGguacaau, ACGguacagu, ACGguaccag, ACGguacggu, ACGguacgua, ACGguaggaa,
 ACGguaggag, ACGguaggug, ACGguaguaa, ACGguauauu, ACGguaugac, ACGguaugcg,
 ACGguaugua, ACGguauguc, ACGgugaaac, ACGgugaagu, ACGgugauc, ACGgugacag,
 ACGgugacca, ACGgugagaa, ACGgugagau, ACGgugagcc, ACGgugagua, ACGgugagug,
 ACGgugaguu, ACGgugcgug, ACGguggcac, ACGguggggc, ACGgugggug, ACGguguagu,
 ACGgugucac, ACGgugugua, ACGguguguu, ACGguuagug, ACGguuaguu, ACGguucaau,
 ACUguaaaaua, ACUguaagaa, ACUguaagac, ACUguaagca, ACUguaagcu, ACUguaagua,
 ACUguaaguc, ACUguaaguu, ACUguacguu, ACUguacugc, ACUguaggcu, ACUguaggua,
 ACUguauuuu, 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, AGAguaauua, AGAguaauuu, AGAguaugaa,

AGAguaugac, AGAguaugau, AGAguauguc, AGAguaugug, AGAguauguu, AGAguauuaa,
 AGAguauuuu, 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, AGGguauuaa, AGGguaugac, AGGguaugag, AGGguaugau,
 AGGguaugca, AGGguaugcu, AGGguauggg, AGGguauggu, AGGguaugua, AGGguauguc,
 AGGguaugug, AGGguauuac, AGGguauucu, AGGguauuuc, 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, AGGguggggua, AGGguggggug, AGGgugugua, AGGgugugug, AGGguuaaug,
 AGGguuagaa, AGGguuaguu, AGGguuggug, AGGguuugug, AGGguuuguu, AGUguaaaag,
 AGUguaaaau, AGUguaaaauu, AGUguaagaa, AGUguaagag, AGUguaagau, AGUguaagca,
 AGUguaagcc, AGUguaagua, AGUguaagug, AGUguaaguu, AGUguaauug, AGUguaggac,
 AGUguagguc, AGUguaugag, AGUguaugua, AGUguauguu, AGUguaauugu, AGUguauuuu,
 AGUgucaguc, AGUgugagag, AGUgugagca, AGUgugagcc, AGUgugagcu, AGUgugagua,
 AGUgugaguc, AGUgugagug, AGUgugaguu, AGUgugggua, 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, AUAgucagu,
 AUCguaagcc, AUCguaaguu, AUCguauucc, AUCgugagua, AUGgcaagcg, AUGgcaagga,
 AUGgcaaguu, AUGgcaggua, AUGgcaugug, AUGgcgccau, AUGgcuugug, AUGguaaaac,
 AUGguaaaau, AUGguaaacc, AUGguaaaga, AUGguaaaaua, 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, AUGguauuaa, AUGguaucag, AUGguaucuu, AUGguaugau, AUGguaugca,

AUGguaugcc, AUGguaugcg, AUGguaugcu, AUGguaugga, AUGguauggc, AUGguaugug,
 AUGguauguu, AUGguaauau, AUGguaauuga, AUGguaauug, AUGgucaggg, AUGgucaguc,
 AUGgucagug, AUGgucauuu, AUGgugaaaa, AUGgugaaac, AUGgugaaaau, AUGgugaacu,
 AUGgugaaga, AUGgugacgu, AUGgugagaa, AUGgugagac, AUGgugagag, AUGgugagca,
 AUGgugagcc, AUGgugagcg, AUGgugagcu, AUGgugaggg, AUGgugagggg, AUGgugagua,
 AUGgugaguc, AUGgugagug, AUGgugaguu, AUGgugauuu, AUGgugcgau, AUGgugcgug,
 AUGgugggua, AUGgugggug, AUGguggguu, AUGguggguua, 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, CAAGuaaacc, 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,
 CAAGugaggg, CAAGugagggg, CAAGugaguu, CAAGugaguc, CAAGugagug, CAAGugaucc,
 CAAGugaucu, CAAGugauuc, CAAGugauug, CAAGugauuu, CAAGugccuu, CAAGugggua,
 CAAGuggguc, CAAGugggug, CAAGugugag, CAAGuuaaaa, CAAGuuuagu, CAAGuuuauuc,
 CAAGuuagaa, CAAGuuaguu, CAAGuucaag, CAAGuuccgu, CAAGuuggua, CAAGuuuagu,
 CAAGuuucca, CAAGuuuguu, CACguaagag, CACguaagca, CACguaauug, CACguaggac,
 CACguaucga, CACgucaguu, CACgugagcu, CACgugaguc, CACgugagug, CAGgcaagaa,
 CAGgcaagac, CAGgcaagag, CAGgcaagga, CAGgcaagua, CAGgcaagug, CAGgcaaguu,
 CAGgcacgca, CAGgcagagg, CAGgcaggug, CAGgcaucau, CAGgcaugaa, CAGgcaugag,
 CAGgcaugca, CAGgcaugcg, CAGgcaugug, CAGgcgagag, CAGgcgccug, CAGgcgugug,
 CAGguaaaaa, CAGguaaaag, CAGguaaaaca, CAGguaaaacc, CAGguaaaaga, CAGguaaaagc,
 CAGguaaaagu, CAGguaaaaua, CAGguaaauc, CAGguaaaug, CAGguaaaauu, CAGguaacag,
 CAGguaacau, CAGguaacca, CAGguaacgg, CAGguaacgu, CAGguaacua, CAGguaacuc,
 CAGguaacug, CAGguaacuu, CAGguaaaga, CAGguaaagac, CAGguaaagag, CAGguaaagau,
 CAGguaaagg, CAGguaaagga, CAGguaaaggc, CAGguaaaggg, CAGguaaaggu, CAGguaaagua,
 CAGguaaagug, CAGguaaaguu, CAGguaaaua, CAGguaaauu, CAGguaaaucc, CAGguaaaugc,
 CAGguaaugg, CAGguaaugu, CAGguaaaua, CAGguaaauuc, CAGguaaauug, CAGguaaauuu,
 CAGguacaaa, CAGguacaag, CAGguacaau, CAGguacaca, CAGguacacg, CAGguacaga,
 CAGguacagg, CAGguacagu, CAGguacaua, CAGguacaug, CAGguacauu, CAGguaccac,

CAGguacceca,	CAGguacccg,	CAGguaccceu,	CAGguaccgc,	CAGguaccgg,	CAGguaccuc,
CAGguaccug,	CAGguaccuu,	CAGguacgag,	CAGguacgca,	CAGguacgcc,	CAGguacggg,
CAGguacgua,	CAGguacgug,	CAGguacuaa,	CAGguacuag,	CAGguacuau,	CAGguacucc,
CAGguacucu,	CAGguacuga,	CAGguacugc,	CAGguacugu,	CAGguacuua,	CAGguacuuu,
CAGguagaaa,	CAGguagaac,	CAGguagaag,	CAGguagaca,	CAGguagacc,	CAGguagaga,
CAGguagauu,	CAGguagcaa,	CAGguagcac,	CAGguagcag,	CAGguagcca,	CAGguagcgu,
CAGguagcua,	CAGguagcuc,	CAGguagcug,	CAGguagcuu,	CAGguaggaa,	CAGguaggac,
CAGguaggag,	CAGguaggca,	CAGguaggga,	CAGguagggc,	CAGguagggg,	CAGguagggu,
CAGguaggua,	CAGguagguc,	CAGguaggug,	CAGguagguu,	CAGguaguaa,	CAGguaguau,
CAGguaguca,	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,
CAGgugaaa,	CAGgugaaca,	CAGgugaaga,	CAGgugaagg,	CAGgugaaua,	CAGgugaauuc,
CAGgugaauu,	CAGgugacaa,	CAGgugacau,	CAGgugacca,	CAGgugaccc,	CAGgugaccg,
CAGgugaccu,	CAGgugacgg,	CAGgugacua,	CAGgugacuc,	CAGgugacug,	CAGgugagaa,
CAGgugagac,	CAGgugagag,	CAGgugagau,	CAGgugagca,	CAGgugagcc,	CAGgugagcg,
CAGgugagcu,	CAGgugagga,	CAGgugaggc,	CAGgugaggg,	CAGgugaggu,	CAGgugagua,
CAGgugaguc,	CAGgugagug,	CAGgugaguu,	CAGgugauaa,	CAGgugaucc,	CAGgugaucu,
CAGgugaugc,	CAGgugaugg,	CAGgugaugu,	CAGgugauiu,	CAGgugauiuc,	CAGgugauiug,
CAGgugauiuu,	CAGgugcaaa,	CAGgugcaag,	CAGgugcaca,	CAGgugcacg,	CAGgugcaga,
CAGgugcagg,	CAGgugcaua,	CAGgugcauc,	CAGgugcaug,	CAGgugccaa,	CAGgugccca,
CAGgugcccc,	CAGgugccccg,	CAGgugccua,	CAGgugccug,	CAGgugcgaa,	CAGgugcgca,
CAGgugcgcc,	CAGgugcgcg,	CAGgugcgga,	CAGgugcggu,	CAGgugcgua,	CAGgugcguc,
CAGgugcgug,	CAGgugcuag,	CAGgugcuau,	CAGgugcuca,	CAGgugcucc,	CAGgugcucg,
CAGgugcugc,	CAGgugcugg,	CAGgugcuua,	CAGgugcuuc,	CAGgugcuug,	CAGguggaac,
CAGguggaag,	CAGguggaau,	CAGguggaga,	CAGguggagu,	CAGguggauu,	CAGguggcca,
CAGguggcuc,	CAGguggcug,	CAGgugggaa,	CAGguggggac,	CAGguggggag,	CAGguggggau,
CAGguggggca,	CAGguggggcc,	CAGguggggcu,	CAGguggggga,	CAGgugggggc,	CAGgugggggg,

CAGguggggu,	CAGguggggua,	CAGgugggguc,	CAGguggggug,	CAGgugggguu,	CAGgugggucu,
CAGgugggugg,	CAGguggguug,	CAGguguaca,	CAGguguagg,	CAGguguauc,	CAGgugucac,
CAGgugucag,	CAGgugucca,	CAGguguccu,	CAGgugucua,	CAGgugucuc,	CAGgugucug,
CAGgugugaa,	CAGgugugac,	CAGgugugag,	CAGgugugau,	CAGgugugca,	CAGgugugcc,
CAGgugugcg,	CAGgugugcu,	CAGgugugga,	CAGguguggc,	CAGgugugua,	CAGguguguc,
CAGgugugug,	CAGguguguu,	CAGguguuuu,	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,	CAGguucuuu,
CAGguucuuc,	CAGguucuuu,	CAGguugaac,	CAGguugaag,	CAGguugagu,	CAGguugaua,
CAGguuggag,	CAGguuggca,	CAGguuggcc,	CAGguugguc,	CAGguuggug,	CAGguugguu,
CAGguuguaa,	CAGguuguac,	CAGguuguau,	CAGguuguca,	CAGguuguga,	CAGguuguug,
CAGguuuuag,	CAGguuuuacc,	CAGguuuuagc,	CAGguuuuagu,	CAGguuuucuu,	CAGguuuugaa,
CAGguuuugag,	CAGguuuugau,	CAGguuuugcc,	CAGguuuugcu,	CAGguuuuggg,	CAGguuuuggu,
CAGguuuugua,	CAGguuuugug,	CAGguuuuguu,	CAGguuuuucu,	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,	CCAguacggg,	CCAguagguc,
CCAguaauugu,	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,	CCGgugggcg,	CCGguugguc,
CCUguaaaug,	CCUguaaaau,	CCUguaagaa,	CCUguaagac,	CCUguaagag,	CCUguaagca,
CCUguaagcg,	CCUguaagga,	CCUguaaguu,	CCUguaggua,	CCUguaggug,	CCUguaucuu,
CCUguauggu,	CCUguaugug,	CCUgugagaa,	CCUgugagca,	CCUgugaggg,	CCUgugaguc,
CCUgugagug,	CCUgugaguu,	CCUguggcuc,	CCUgugggua,	CCUgugugua,	CCUguuagaa,
CGAguaaggg,	CGAguaaggu,	CGAguagcug,	CGAguaggug,	CGAguagguu,	CGAgugagca,
CGCguaagag,	CGGgcaggca,	CGGguaagcc,	CGGguaagcu,	CGGguaaguu,	CGGguaauuc,
CGGguaauuu,	CGGguacagu,	CGGguacggg,	CGGguaggag,	CGGguaggcc,	CGGguaggug,
CGGguaauua,	CGGgucugag,	CGGgugaccg,	CGGgugacuc,	CGGgugagaa,	CGGgugaggg,
CGGgugaggu,	CGGgugagua,	CGGgugagug,	CGGgugaguu,	CGGgugauuu,	CGGgugccuu,
CGGgugggag,	CGGgugggug,	CGGguggguu,	CGGguguguc,	CGGgugugug,	CGGguguguu,

CGGguucaag,	CGGguucaug,	CGGguuugcu,	CGUguagggg,	CGUguaugca,	CGUguaugua,
CGUgucugua,	CGUgugagug,	CGUguuuucu,	CUAguaaaug,	CUAguaaagcg,	CUAguaaagcu,
CUAguagguu,	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,	CUGguaaacac,	CUGguaaacag,	CUGguaaaccc,
CUGguaaaccg,	CUGguaaacug,	CUGguaaacuu,	CUGguaaagaa,	CUGguaaagag,	CUGguaaagau,
CUGguaaagca,	CUGguaaagcc,	CUGguaaagcu,	CUGguaaagga,	CUGguaaaggc,	CUGguaaaggg,
CUGguaaaggu,	CUGguaaagua,	CUGguaaagug,	CUGguaaaguu,	CUGguaaauga,	CUGguaaaugc,
CUGguaaauuc,	CUGguaaauuu,	CUGguacaac,	CUGguacaau,	CUGguacaga,	CUGguacaua,
CUGguacauu,	CUGguaccuau,	CUGguacguu,	CUGguacuaa,	CUGguacuug,	CUGguacuuu,
CUGguagaga,	CUGguagaua,	CUGguagcgu,	CUGguaggau,	CUGguaggca,	CUGguaggua,
CUGguagguc,	CUGguaggug,	CUGguaucaa,	CUGguaugau,	CUGguauggc,	CUGguauggu,
CUGguaugua,	CUGguaugug,	CUGguauguu,	CUGguauuga,	CUGguauuuu,	CUGguauuuu,
CUGguacaaca,	CUGgucagag,	CUGgucgccg,	CUGgucggua,	CUGgucuggg,	CUGgugaagu,
CUGgugaaua,	CUGgugaauu,	CUGgugacua,	CUGgugagaa,	CUGgugagac,	CUGgugagca,
CUGgugagcu,	CUGgugagga,	CUGgugaggc,	CUGgugaggg,	CUGgugaggu,	CUGgugagua,
CUGgugaguc,	CUGgugagug,	CUGgugaguu,	CUGgugauua,	CUGgugauuu,	CUGgugcaga,
CUGgugcgcg,	CUGgugcgug,	CUGgugcuga,	CUGgugggag,	CUGgugggga,	CUGgugggua,
CUGgugggguc,	CUGguggggug,	CUGgugggguu,	CUGgugugaa,	CUGgugugca,	CUGgugugcu,
CUGguguggu,	CUGgugugug,	CUGguguguu,	CUGguuagcu,	CUGguuagug,	CUGguucgug,
CUGguuggcu,	CUGguuuguu,	CUGguuugua,	CUGguuuguc,	CUGguuugug,	CUUguaaaug,
CUUguuagcu,	CUUguuagga,	CUUguuaggc,	CUUguuagua,	CUUguuagug,	CUUguuaguu,
CUUguuacguc,	CUUguuacgug,	CUUguuaggua,	CUUguuaguc,	CUUguuauagg,	CUUguucagua,
CUUguugagua,	CUUguugaguc,	CUUguugaguu,	CUUguuggguu,	CUUguugugua,	CUUguuagug,
CUUguuuugag,	GAAGuaaaac,	GAAGuaaaagc,	GAAGuaaaagu,	GAAGuaaaaua,	GAAGuaaaauu,
GAAGuaagaa,	GAAGuaagcc,	GAAGuaagcu,	GAAGuaagga,	GAAGuaagua,	GAAGuaagug,
GAAGuaaguu,	GAAGuaauau,	GAAGuaaugc,	GAAGuaauua,	GAAGuaauuu,	GAAGuaccuau,
GAAGuacgua,	GAAGuacguc,	GAAGuaggca,	GAAGuagguc,	GAAGuauaaa,	GAAGuauugcu,
GAAGuauugug,	GAAGuauuguu,	GAAGuauuuu,	GAAGuacagug,	GAAGugagag,	GAAGugagc,
GAAGugaggu,	GAAGugaguc,	GAAGugagug,	GAAGugaguu,	GAAGugauaa,	GAAGugauuc,
GAAGugcgcg,	GAAGuguggg,	GAAGuguguc,	GAAGuuggg,	GACguaaaagu,	GACguaagcu,
GACguaagua,	GACguaaugg,	GACguaugcc,	GACguauguu,	GACgugagcc,	GACgugagug,
GAGgcaaaug,	GAGgcaagag,	GAGgcaagua,	GAGgcaagug,	GAGgcaaguu,	GAGgcacgag,
GAGgcaggga,	GAGgcaugug,	GAGgcgaagg,	GAGguaaaaa,	GAGguaaaac,	GAGguaaaag,
GAGguaaaau,	GAGguaaaacc,	GAGguaaaaga,	GAGguaaaagc,	GAGguaaaagu,	GAGguaaaaua,
GAGguaaauc,	GAGguaaaug,	GAGguaaaau,	GAGguaaaca,	GAGguaaacag,	GAGguaaacca,
GAGguaaacu,	GAGguaaacuu,	GAGguaaagaa,	GAGguaaagag,	GAGguaaagau,	GAGguaaagca,
GAGguaaagcc,	GAGguaaagcg,	GAGguaaagcu,	GAGguaaagga,	GAGguaaaggc,	GAGguaaaggg,

GAGguaaggu,	GAGguaagua,	GAGguaaguc,	GAGguaauaa,	GAGguaauac,	GAGguaauau,
GAGguaauca,	GAGguaaucu,	GAGguaaugg,	GAGguaaugu,	GAGguaauug,	GAGguaauuu,
GAGguacaaa,	GAGguacaac,	GAGguacaga,	GAGguacagc,	GAGguacagu,	GAGguacaua,
GAGguacauu,	GAGguaccag,	GAGguaccga,	GAGguaccug,	GAGguaccuu,	GAGguacuag,
GAGguacuau,	GAGguacucc,	GAGguacugc,	GAGguacugg,	GAGguacugu,	GAGguacuug,
GAGguacuuu,	GAGguagaag,	GAGguagaga,	GAGguagagg,	GAGguagagu,	GAGguagauc,
GAGguagcua,	GAGguagcug,	GAGguaggaa,	GAGguaggag,	GAGguaggca,	GAGguaggcu,
GAGguagggga,	GAGguagggc,	GAGguagggg,	GAGguaggua,	GAGguaggug,	GAGguagguu,
GAGguaguua,	GAGguaguag,	GAGguaguau,	GAGguagucu,	GAGguagugc,	GAGguagugg,
GAGguaguua,	GAGguaguug,	GAGguauaag,	GAGguauacu,	GAGguauagc,	GAGguauaug,
GAGguauauu,	GAGguaucau,	GAGguaucug,	GAGguaucuu,	GAGguaugaa,	GAGguaugac,
GAGguaugag,	GAGguaugcc,	GAGguaugcg,	GAGguaugcu,	GAGguaugga,	GAGguauggg,
GAGguauggu,	GAGguaugua,	GAGguauguc,	GAGguaugug,	GAGguauguu,	GAGguauucc,
GAGguauuga,	GAGguauugu,	GAGguauuuu,	GAGguauuuc,	GAGguauuug,	GAGguauuuu,
GAGgucaaca,	GAGgucaagg,	GAGgucaaug,	GAGgucacug,	GAGgucagaa,	GAGgucagag,
GAGgucagcu,	GAGgucagga,	GAGgucaggc,	GAGgucaggg,	GAGgucaggu,	GAGgucagua,
GAGgucauau,	GAGgucaugu,	GAGgucauuu,	GAGguccaua,	GAGguccauc,	GAGguccggg,
GAGguccggu,	GAGguccuug,	GAGgucgggg,	GAGgucucgu,	GAGgucugag,	GAGgucuggu,
GAGgucuguc,	GAGgucuguu,	GAGgucuuuu,	GAGgugaaaa,	GAGgugaaau,	GAGgugaaca,
GAGgugaagg,	GAGgugaaua,	GAGgugaauu,	GAGgugacau,	GAGgugacca,	GAGgugaccu,
GAGgugacua,	GAGgugacuu,	GAGgugagaa,	GAGgugagac,	GAGgugagag,	GAGgugagau,
GAGgugagca,	GAGgugagcc,	GAGgugagcg,	GAGgugagcu,	GAGgugagga,	GAGgugaggc,
GAGgugaggg,	GAGgugagua,	GAGgugagug,	GAGgugaguu,	GAGgugauau,	GAGgugaucc,
GAGgugaucu,	GAGgugauga,	GAGgugaugg,	GAGgugaugu,	GAGgugauuc,	GAGgugcaca,
GAGgugcaga,	GAGgugcagc,	GAGgugcagg,	GAGgugccag,	GAGgugccca,	GAGgugccuu,
GAGgugcggg,	GAGgugcgug,	GAGgugcucc,	GAGgugcugg,	GAGgugcuua,	GAGgugcuug,
GAGguggaaa,	GAGguggaau,	GAGguggacc,	GAGguggacg,	GAGguggagg,	GAGguggcug,
GAGgugggaa,	GAGgugggag,	GAGgugggau,	GAGgugggca,	GAGguggggc,	GAGguggggcu,
GAGguggggga,	GAGguggggc,	GAGguggggg,	GAGgugggua,	GAGguggguc,	GAGguggggug,
GAGgugggguu,	GAGguggguau,	GAGguggguuc,	GAGgugucau,	GAGgugugag,	GAGgugugau,
GAGgugugca,	GAGgugugcu,	GAGgugugga,	GAGguguggg,	GAGguguggu,	GAGgugugua,
GAGgugugug,	GAGguuaaaau,	GAGguuaaga,	GAGguuaaua,	GAGguuaccg,	GAGguuagaa,
GAGguuagac,	GAGguuagag,	GAGguuaggu,	GAGguuagua,	GAGguuaguc,	GAGguuagug,
GAGguuaguu,	GAGguuaugu,	GAGguuauuc,	GAGguuacaa,	GAGguucaua,	GAGguucuga,
GAGguugaag,	GAGguugcag,	GAGguugcug,	GAGguuggaa,	GAGguuggag,	GAGguuggau,
GAGguuggua,	GAGguugguc,	GAGguugguu,	GAGguuguag,	GAGguuucug,	GAGguuugag,
GAGguuuugga,	GAGguuuuggg,	GAGguuuugua,	GAGguuuuguu,	GAGguuuuca,	GAGguuuuga,
GAGguuuugg,	GAGguuuuuu,	GAGguuuuuc,	GAUguaaaa,	GAUguaagca,	GAUguaagcc,
GAUguaaggu,	GAUguaagua,	GAUguaagug,	GAUguaaguu,	GAUguacauc,	GAUguaggua,
GAUguauggc,	GAUguaugua,	GAUguauguu,	GAUgucagug,	GAUgugagag,	GAUgugagcc,

GAUgugagcu,	GAUgugagga,	GAUgugaguc,	GAUgugagug,	GAUgugaguu,	GAUgugggua,
GAUgugggug,	GAUguguguu,	GAUguuagcu,	GAUguucagu,	GAUguucgug,	GAUguuuguu,
GCAguaaagg,	GCAguaagaa,	GCAguaagga,	GCAguaagua,	GCAguaaguc,	GCAguaaguu,
GCAguagaug,	GCAguaggua,	GCAguaugug,	GCAguauguu,	GCAgucagua,	GCAgucagug,
GCAguccggu,	GCAgugacuu,	GCAgugagcc,	GCAgugagcg,	GCAgugagcu,	GCAgugagua,
GCAgugagug,	GCAgugaguu,	GCAgugggua,	GCAguuaagu,	GCAguugagu,	GCCguaaguc,
GCCgugagua,	GCGguaaagc,	GCGguaaaaua,	GCGguaagcu,	GCGguaaggg,	GCGguaagug,
GCGguaauca,	GCGguacgua,	GCGguacuug,	GCGguagggu,	GCGguagugu,	GCGgugagca,
GCGgugagcu,	GCGgugaguu,	GCGguggcuc,	GCGgugugca,	GCGguguguu,	GCGguuaagu,
GCGguuugca,	GCUgcuguaa,	GCUguaaaaua,	GCUguaagac,	GCUguaagag,	GCUguaagca,
GCUguaagga,	GCUguaagua,	GCUguaaguc,	GCUguaagug,	GCUguaaguu,	GCUguaggug,
GCUguauggu,	GCUgucagug,	GCUguccuug,	GCUgugagaa,	GCUgugagcc,	GCUgugagga,
GCUgugagua,	GCUgugaguc,	GCUgugagug,	GCUgugaguu,	GCUguggguu,	GGAguaagag,
GGAguaagca,	GGAguaagcc,	GGAguaagcu,	GGAguaagga,	GGAguaagug,	GGAguaaguu,
GGAguaauuu,	GGAguacugu,	GGAguaggaa,	GGAguaggua,	GGAguagguu,	GGAguaguau,
GGAguaugac,	GGAguauggu,	GGAgucaagu,	GGAgugaggg,	GGAgugagua,	GGAgugaguc,
GGAgugagug,	GGAgugaguu,	GGAgugcuuu,	GGAgugggca,	GGAgugggug,	GGAguaaagg,
GGAgugagga,	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,
GGGguggggu,	GGGgugggug,	GGGguggguu,	GGGgugugcg,	GGGgugugua,	GGGguguguc,
GGGgugugug,	GGGguuacag,	GGGguuggac,	GGGguuggga,	GGGguuugcc,	GGGguuugua,
GGUguaagaa,	GGUguaagau,	GGUguaagca,	GGUguaagcc,	GGUguaagcg,	GGUguaaguc,
GGUguaagug,	GGUguagguc,	GGUguaggug,	GGUguagguu,	GGUguccgua,	GGUgugagag,
GGUgugagcc,	GGUgugagcu,	GGUgugagua,	GGUgugaguc,	GGUgugcuuc,	GGUguggcug,
GGUgugguga,	GGUgugucug,	GGUguugaaa,	GGUguugcug,	GUAguaagau,	GUAguaagua,
GUAguaagug,	GUAguagcuu,	GUAguaggua,	GUAgucagua,	GUAgugagua,	GUAgugggug,
GUAguaaagu,	GUAguuucug,	GUCguaagug,	GUCgugagug,	GUCgugaguu,	GUGgcaagua,
GUGgcuugua,	GUGguaaaaau,	GUGguaaaga,	GUGguaaaauu,	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,	GUUguaagcu,	GUUguaugug,	GUUguauguu,	GUUgucugug,
GUUgugagcu,	GUUgugagug,	GUUgugaguu,	GUUgugggua,	GUUguggguu,	UAGuaaaug,
UAGuaacua,	UAGuaagaa,	UAGuaagag,	UAGuaagau,	UAGuaagca,	UAGuaagcu,
UAGuaagga,	UAGuaaggu,	UAGuaagua,	UAGuaaguc,	UAGuaagug,	UAGuaaguu,
UAGuaauaa,	UAGuacuag,	UAGuaguuu,	UAGuauaaa,	UAGuauaca,	UAGuaugua,
UAGuauuuu,	UAGuauuuu,	UAGucuuuu,	UAGugagac,	UAGugagga,	UAGugaggg,
UAGugagua,	UAGugaguc,	UAGugagug,	UAGugaguu,	UAGugaucc,	UAGugauuc,
UAGugcgug,	UAGuuuagu,	UAGuuccag,	UAGuucuuu,	UAGuuguaa,	UAGuuguaa,
UAGuuuguu,	UACguaacug,	UACguaagaa,	UACguaagau,	UACguaagua,	UACguaagug,
UACguauccu,	UACgucuggc,	UACgugacca,	UAGgcaagac,	UAGgcaaguc,	UAGgcagguc,
UAGgcgugug,	UAGguaaaaa,	UAGguaaaaac,	UAGguaaaaag,	UAGguaaaaau,	UAGguaaaaa,
UAGguaaaga,	UAGguaaaaua,	UAGguaaauc,	UAGguaaaug,	UAGguaaaauu,	UAGguaaacac,
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,	UAGguauucc,	UAGguauucuu,	UAGguauuga,	UAGguauuuu,	UAGguauuuc,
UAGguauuuu,	UAGgucacuc,	UAGgucagcu,	UAGgucaggu,	UAGgucagua,	UAGgucagug,
UAGgucaguu,	UAGgucaucu,	UAGgucauug,	UAGguccaau,	UAGguccugu,	UAGgucucua,
UAGgucucgc,	UAGgucuggc,	UAGgucuguc,	UAGgucugug,	UAGgugaagu,	UAGgugaaua,
UAGgugaaug,	UAGgugaauu,	UAGgugacau,	UAGgugacca,	UAGgugacua,	UAGgugagaa,
UAGgugagac,	UAGgugagag,	UAGgugagau,	UAGgugagcc,	UAGgugagcu,	UAGgugagga,
UAGgugaggc,	UAGgugaggu,	UAGgugagua,	UAGgugaguc,	UAGgugagug,	UAGgugauca,
UAGgugauuc,	UAGgugauuu,	UAGgugcaua,	UAGgugcauc,	UAGgugccgu,	UAGgugccug,
UAGgugcgca,	UAGgugcgua,	UAGgugcgug,	UAGgugcuga,	UAGguggaua,	UAGgugggaa,

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, UAGguuuuu,
 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, UCAGuaaaa, UCAGuaaaa, UCAGuaaacug, 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, UCGuaaaaa, UCGuaaagag, UCGuaagcu,
 UCGguacauc, UCGguacucc, UCGguagacc, UCGguagguu, UCGguaguaa, UCGguaugug,
 UCGguauguu, UCGguauuga, UCGgucagua, UCGgucuuag, UCGgugaagu, UCGgugagaa,
 UCGgugagca, UCGgugagc, UCGgugagua, UCGgugcgcu, UCGgugcuuu, UCGgugguuu,
 UCGguuagcu, UCUguaaaa, UCUguaagaa, UCUguaagau, UCUguaagca, UCUguaagcu,
 UCUguaagua, UCUguaaguc, UCUguaagug, UCUguaaguu, UCUguaauaa, UCUguaauga,
 UCUguaaugu, UCUguaggua, UCUguagguu, UCUguauuaa, UCUguaugac, UCUguaugua,
 UCUguccucg, UCUgugagag, UCUgugagcu, UCUgugagga, UCUgugagua, UCUgugaguc,
 UCUgugagug, UCUgugaguu, UCUgugcgua, UCUgugugag, UGAguaacuu, UGAguaagau,
 UGAguaagca, UGAguaagcu, UGAguaaggc, UGAguaaggu, UGAguaagua, UGAguaaguc,
 UGAguaagug, UGAguaaguu, UGAguaaucc, UGAguaauua, UGAguacagu, UGAguacgua,
 UGAguacguu, UGAguacugu, UGAguagcug, UGAguaggua, UGAguaauaa, UGAguaugcu,
 UGAguaugga, UGAguaugua, UGAguauguc, UGAguauguu, UGAgucagag, UGAgucucag,
 UGAgugaaua, UGAgugaauu, UGAgugagaa, UGAgugagau, UGAgugagca, UGAgugagcc,
 UGAgugagga, UGAgugagua, UGAgugagug, UGAgugaguu, UGAgugggaa, UGAguaaaga,
 UGAguaaag, UGAguaacgg, UGAguaaggu, UGAguucuu, UGAguugguu, UGAguguag,
 UGAguuuuc, UGCguaaguc, UGCguaagug, UGCguacggc, UGCguacggg, UGCguaugua,
 UGGgcaaguc, UGGgcaagug, UGGgcacauc, UGGgccacgu, UGGgccccgg, UGGguaaaa,
 UGGguaaagc, UGGguaaagg, UGGguaaagu, UGGguaaaua, UGGguaaaug, UGGguaaaau,
 UGGguaacag, UGGguaacau, UGGguaacua, UGGguaacuu, UGGguaagaa, UGGguaagac,
 UGGguaagag, UGGguaagau, UGGguaagca, UGGguaagcc, UGGguaagcu, UGGguaaggg,
 UGGguaaggu, UGGguaagua, UGGguaaguc, UGGguaagug, UGGguaaguu, UGGguaaugu,
 UGGguaauua, UGGguaauuu, UGGguacaaa, UGGguacagu, UGGguacuac, UGGguaggga,

UGGguagguc, UGGguaggug, UGGguagguu, UGGguaguua, UGGguauagu, UGGguaugaa,
 UGGguaugac, UGGguaugag, UGGguaugua, UGGguauguc, UGGguaugug, UGGguauguu,
 UGGguauuug, UGGgucuuug, UGGgugaccu, UGGgugacua, UGGgugagac, UGGgugagag,
 UGGgugagca, UGGgugagcc, UGGgugagga, UGGgugaggc, UGGgugaggg, UGGgugagua,
 UGGgugaguc, UGGgugagug, UGGgugaguu, UGGgugcgug, UGGguggagg, UGGguggcuu,
 UGGguggggg, UGGgugggua, UGGguggguc, UGGgugggug, UGGguggguu, UGGgugggga,
 UGGguguguc, UGGgugugug, UGGguguguu, UGGguguuua, UGGguuaaug, UGGguuaguc,
 UGGguuagug, UGGguuaguu, UGGguucaag, UGGguucgua, UGGguuggug, UGGguuuuag,
 UGGguuuuga, UGUgcaagua, UGUguaaaua, UGUguaagaa, UGUguaagac, UGUguaagag,
 UGUguaaggu, UGUguaagua, UGUguaaguc, UGUguaaguu, UGUguacuuc, UGUguaggcg,
 UGUguaggua, UGUguaguua, UGUguaugug, UGUgucagua, UGUgucugua, UGUgucuguc,
 UGUgugaccc, UGUgugagau, UGUgugagca, UGUgugagcc, UGUgugagua, UGUgugaguc,
 UGUgugagug, UGUgugcgug, UGUgugggug, UGUguggguu, UGUgugugag, UGUguguucu,
 UGUguuuaga, UUAguaaaaua, UUAguaaaga, UUAguaauga, UUAguaaug, UUAguaaugu,
 UUAguaggug, UUAguagagca, UUAguagaguu, UUAguuaagu, UUCguaaguc, UUCguaaguu,
 UUCguaauua, UUCgugagua, UUCgugaguu, UUGgcaagug, UUGgccgagu, UUGguaaaaa,
 UUGguaaaaau, UUGguaaaaga, UUGguaaaagg, UUGguaaaagu, UUGguaaaauc, UUGguaaaaug,
 UUGguaaaaau, UUGguaaacug, UUGguaacuu, UUGguaagaa, UUGguaagag, UUGguaagcu,
 UUGguaagga, UUGguaaggg, UUGguaagua, UUGguaagug, UUGguaaguu, UUGguaauac,
 UUGguaauca, UUGguaauug, UUGguaauuu, UUGguaauuu, UUGguaauuu, UUGguacaua,
 UUGguacug, 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, UUGgugggug, UUGguggguu, UUGguguggu, UUGguguguc,
 UUGgugugug, UUGguguguu, UUGguuaagu, UUGguuagca, UUGguuagug, UUGguuaguu,
 UUGguuggga, UUGguugguu, UUGguuuuga, UUGguuuuguc, UUUgcaagug, UUUguaaaaua,
 UUUguaaaug, UUUguaaaga, UUUguaaagac, UUUguaaagag, UUUguaaagca, UUUguaaaggu,
 UUUguaauga, UUUguaaaguc, UUUguaaagug, UUUguaaaguu, UUUguaaauu, UUUguacagg,
 UUUguacug, UUUguacuag, UUUguacugu, UUUguagguu, UUUguauccu, UUUguauguu,
 UUUugagca, UUUugagug, UUUugcguc, UUUuguguc, и uGGguaccug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAGgcaagau, AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag, AUGgcacua, UAAguaaaguc, UGGgugagcu, CGAgcugggc, AAAGcaccucc, UAGguggggg, AGAguaacgu, UCGgugaugu, AAUgucaguu, AGGgucugag, GAGgugacug, AUGguagguu, GAGgucuguc, CAGguaugug, CAAGuacugc, CACgugcgua,

CCGgugagcu,	CAGguacuuc,	CAGgcgagag,	GAAgcaagua,	AGGgugagca,	CAGgcaaguc,
AAGgugaggc,	CAGguaagua,	CCAgugggu,	AAGguguggg,	CAGguuggag,	CCGguaugaa,
UGGguaaugu,	CAGgugaggu,	AGAguaauag,	CAGguaugag,	AUGguaaguu,	UUGguggguc,
UUUguaagca,	CUCguaugcc,	UAGguaagag,	UAGgcaaguu,	GGAguaaagu,	GAGguaugcc,
AAGguguggu,	CAGgugggug,	UUAguagua,	AAGguuggcu,	UGAguaugug,	CCAgccuucc,
CCUguacgug,	CCUguaggua,	CAGguacgcu,	GAGguucuuc,	AAGguugccu,	CGUguucacu,
CGGgugggga,	UAGgugggau,	CGGguaagga,	AAGguacuau,	GGGguaagcu,	ACGguagagc,
CAGgugaaga,	GCGguaagag,	CAGguguugu,	GAAGuuugug,	AUGgugagca,	CGGguucgug,
AUUguccggc,	GAUgugugug,	AUGgucuguu,	AAGguaggau,	CCGguaagau,	AAGguaaaga,
GGGgugaguu,	AGGguuggug,	GGAgugagug,	AGUguaagga,	UAGguaacug,	AAGgugaaga,
UGGguaagug,	CAGguaagag,	UAGgugagcg,	GAGguaaaaa,	GCCguaaguu,	AAGguuuugu,
CAGgugagga,	ACAgcccaug,	GCGgugagcc,	CAGguaugca,	AUGguaccua,	CAAguaugua,
AUGguggugc,	UAAguggcag,	UAGguauagu,	CUGguauuuu,	AGGguaaacg,	AUAguaagug,
UUGguacuga,	GGUguaagcc,	GAGguggaua,	GAUguaagaa,	ACGgucaguu,	UAAguaaaca,
AAGguaucug,	AGGguauuuu,	AAGgugaauu,	CUGgugaauu,	CAGguuuuuu,	CAUguaugug,
UUGguagagg,	AAGguaugcc,	CAGgugccac,	UCGguauuga,	AAGguuuugug,	AAUguacagg,
CAUguggguu,	CAUgugaguu,	UUGguaaugu,	AGUguaggug,	GAGguaacuc,	GAGguggcgc,
CUGguaauug,	GAGguuugcu,	UGUguacgug,	UAGguaaaga,	CUAguaggca,	UCUgugaguc,
UCUguaaggc,	CAGguuuugug,	GAGguagggc,	AAGguaacca,	ACUgugaguu,	UAGguaauag,
AAAguaagcu,	AUGgugagug,	UAGguuuugug,	AACguaggac,	GUAgcaggua,	GAGgucagac,
AGGguaugaa,	GAGguuagug,	CAGgcacgug,	GGGgcaagac,	CAGguguguc,	CAGguauuga,
CAGguauguc,	AAGgcaaggu,	UUGgugagaa,	AAGguaaaaau,	GGGguaagua,	AAGguaucuu,
GACgugaguc,	UAUguaugcu,	AAGguacugu,	CAGgugaacu,	CACguaaaug,	AAGgugugau,
GAAGuaauug,	AAGgucugug,	AAGguggagg,	AAGguauaug,	CAGguucuuu,	AGGguaacca,
CAGgugucac,	AAAguucugu,	UUGgugaguu,	CAAgugaguc,	UAGguagguc,	GCGgugagcu,
AUUgugagga,	CAGgugcaca,	CAGguuggaa,	CUGgucacuu,	GGAguaagug,	GAGgugggcu,
AAGguacuug,	AGGguaggau,	AAUguguguu,	ACAguaaagu,	GAGgugugug,	AAGgcgggcu,
AUAgcaagua,	AAGguuguua,	CAAgcaaggc,	GUGguaauua,	UCUguucagu,	AGGguaggcc,
AAGguaucau,	UAGguaccuu,	AAGguaugac,	GGAguaggua,	UAAguuggca,	AGUgugaggc,
GAGguuuugug,	UGGgucugcu,	CAGgugaucc,	CAGgucagug,	AAGguaaggg,	CAGgugcagu,
GAGgugggug,	GCUgugagug,	AAGguggagu,	GGGgucaguu,	AGCguaagug,	AGAguaugaa,
GGGguagggg,	AAGgccagca,	CGAguaugcc,	GUGgugagcg,	AAUguaaaau,	CAGgugcgca,
GGUguaugaa,	CUUgugaguu,	AAGguaucuc,	AGAguaagga,	UAGguaagac,	GAGgugagug,
CAGguguguu,	UUGgugagua,	AGGgcgaguu,	CAGguuuugc,	UUUgugaguu,	AGGguaagca,
GAGguccucu,	CCAgcaggua,	GAGguucgcg,	CAGgugaucu,	ACUguaagua,	AAGguaaauc,
CAGgcaaaua,	GUGguaagca,	CAGguuaaaau,	UUGguaauaa,	UAUguaggua,	CAGguaguau,
AAGgugugcc,	UGGguaagag,	CAGgcaagca,	UUGguaaggg,	AAGgcaggug,	ACGguaaaug,
GCUgugagca,	AUGguacaca,	GUAguguguu,	ACUguaagag,	CCCgcagguc,	GAGgugagcc,
GAGgugcugu,	UAAguaugcu,	GAGgccaucu,	UCAgugagug,	CAGgugcuac,	AAUgugggug,
GAGgugugaa,	CUGguagguc,	GUGgcgcgcg,	CAGgugcaaa,	UAAguggagg,	CAUgugggua,

GAGguagggg,	AAAgugaguu,	AGGguucua,	UGUgugagcu,	AGGgugaau,	CAGgucaggg,
AAGguccug,	CUGguagagu,	UAGgucaguu,	AAAguaaggg,	CAAguaugug,	CAGgugcuuu,
AAGguaauuc,	GGGgugcacg,	ACUgugcuac,	CAGguaccua,	CAGguagcuu,	UGGgugaggg,
CUGguacauu,	AGGguaauuc,	CAGguacaag,	CAGguaauuc,	AGGgcacuug,	UAGgugagaa,
GAGguaaugc,	CCAgugaguu,	AAAguaugug,	CUGgugaau,	UAUguaugua,	CCUgcaggug,
CAGguaucug,	GAGgugaggu,	CUGguaaaac,	UGUgugugcu,	CAGguuaagu,	CAGguaaucc,
UAGguaauug,	UGGguagguc,	CAGguaacag,	AGCgugcgug,	AAGgucagga,	GGUgugagcc,
CUGguaagua,	GGGgugggca,	AAGgugggaa,	CAGgugagug,	CUGguuguua,	CAGguaauag,
UAGgugaguu,	AGAguaaguu,	UAGguaaucc,	CCGgugacug,	GUCgugauua,	CUUguaagug,
UAGguaguca,	CUGguaaguc,	AGGgugagcg,	CAGguaugga,	AUUgugacca,	GUUgugggua,
AAGguacaag,	CUAgcaagug,	CUGgugagau,	CAGgugggca,	AUGgcucgag,	CUGguacguu,
UUGgugugua,	GAGgugucug,	GAGgugggac,	GGGguggggag,	GCAgcgugag,	GAGguaaaga,
GAGguaugua,	AAGgugagac,	AAGguacaau,	CUGguaugag,	AACguaaaau,	GUGguaggga,
CUGguaugug,	CUUguaagca,	AAGguaggga,	AUUguaagcc,	AUGguaagcu,	CAGgugaauu,
UAGgugaaua,	CAAguaugga,	AUGguauggc,	GAGgucaugc,	CAGguaccuu,	ACAgugagac,
CAGgucugau,	GAAGuugggu,	CUGgugcgug,	CAGguacgag,	ACAgugagcc,	AAGguaagua,
GGAguaagcg,	GAGgugugua,	AAGgucauuu,	CAGguagucu,	AUGguaucug,	AAGguaaacu,
GAGguaggug,	CUGguaagca,	AGGguaagag,	AAAguaaagc,	CAGguuugag,	GAGgcgggua,
CGAguacgau,	CAGguuguug,	AAAguaaggg,	UAGgcugguc,	AAGguaagga,	AAGguuuccu,
UUGguaaaac,	GAGguaagua,	CAGguucaag,	UGGguuauug,	GAGgugaguu,	ACGgugaaac,
GAUguaacca,	AAGgugcggg,	CCGguacgug,	GAUgugagaa,	GUGgcgggua,	CAGguauuag,
GAGguuggga,	AAGgcuagua,	AAGgugggcg,	CAGgcaggga,	AAUguuaguu,	GAGguaaagg,
CAGgugugcu,	CUGguaugau,	AUGguuaguc,	CUGgugagaa,	CAGgccggcg,	CAGgugacug,
AAAguaaggu,	UAAGuacuug,	AAGguaaagc,	UCGguagggg,	CAGguaggaa,	AGUguaagca,
CCCgugagau,	GUGguuguuu,	CAGguuugcc,	AGGguauggg,	UAAGuaagug,	GAGguaagac,
GAUguagguc,	CAAguaaggug,	AUAguaaaua,	GAGguugggg,	GAGgagagua,	CAGguagugu,
GUGguaggug,	CAAgugagug,	AAGgugacaa,	CCAgcguaau,	ACGgugaggu,	GGGguauuuu,
CAGgugagua,	AAGgugcgug,	UAUguaauu,	CAGgucagua,	ACGguacuua,	GAGgucagca,
UAAGuaugua,	GGGgucagac,	AAUgugugag,	UCCgucagua,	CAGgugcuuc,	CCAguuagug,
CCGguggggcg,	AGGgugcaug,	GGGguaggau,	UAGguggggc,	GAGguguuucg,	UUGgcaagaa,
UCCguaagua,	CAGguguaag,	CUCgugagua,	GAGguguuuu,	GAGgugagca,	GAGguaaagu,
AAGguacguu,	CAGguccagu,	AUGgugaaac,	GUAgugagcu,	CAGgugaaaa,	AGGguacagg,
AAGguaacgc,	AAGguaauacc,	CCUgugagau,	GGGguacgug,	GAGguauggu,	UAGguauuuu,
GAAGuaaggag,	UCGguaaggg,	CCGguaagcg,	GAAGuaauua,	CAGgugaguc,	AAGgucaaga,
AUGguaaguc,	CAGgugagcu,	CCAguuuuug,	CAGguggggag,	AAGguauuuu,	AAGguaaaua,
AAGgugcugu,	AAAguacacc,	CUGguucgug,	UCAguaaguc,	GAAGuacgug,	CAGgugacaa,
UGGguaagaa,	UGUguaagggg,	GAGguaggca,	UUGgugaggg,	AUGgugugua,	CAGguccucc,
UUGguaaaug,	GCUgugaguu,	AUGgucugua,	CAUgcaggug,	CUGguacacc,	CAGguccuuu,
CAAguaauuc,	AUGgcagccu,	AAGgucagaa,	AACgugaggg,	CAGgcacgca,	ACGguccagg,
UCUguacaua,	GAGgugauua,	ACGguaaaua,	AUGguaacug,	CAGgcgcguu,	CAGguauaga,

AAGguuuguu,	CAGguaugaa,	UAGguuggua,	CUGgugagac,	CAGguuagga,	AUGgugacug,
UUGguaucce,	CUUguaggac,	AAAguguguu,	CAGguuucuu,	GGGguauggc,	GGGguaggac,
ACUguaaguc,	AUCguaagcu,	UAGguucccc,	GGUgugagca,	CUGguuggua,	GGGguuaggg,
UGAguaagaa,	GAGguaaucc,	UGGguuaguc,	CAGgcucgug,	UAGguagagu,	UAGgugcccu,
AAAgugagua,	GAGguucaua,	UUGguaagag,	ACCgugugua,	UAUguaguau,	UGGguaauag,
CAGgucugaa,	AAAguaaaaa,	GUGgugaguc,	AGUgugauua,	UUGgugugug,	CAGgugaugg,
GCUgugagua,	CAGguacaug,	AAGguacagu,	GAAGuuguag,	CAGgugauua,	UAGgugaauu,
GGUguuaaua,	CAGguauuuu,	CAAgucucg,	CAAguaagaa,	AAGguaccuu,	ACGgugaggg,
UGAgcaggca,	GGGgugaccg,	GAGguaaaug,	CGGguuugug,	AAGgugagcg,	GUGguaugga,
CUGguaagga,	GAGguaccag,	CCGgugagug,	AAGguuagaa,	GAGguacuug,	AGAguaaaac,
UCUgugagua,	AAGgcgggaa,	CAGguaugcg,	AGGguaaaaac,	AAGgugacug,	AGGguauguu,
AAGguaugua,	CAGgucucuc,	CAGgcaugua,	CUGguaggua,	AAGgucaugc,	CAGguacaca,
GAUguacguu,	ACAgucagug,	ACGguacca,	CAGguagugc,	ACAguaagag,	GGUgcacacc,
GAGguguaac,	AAGgugugua,	UAGguacuua,	GCGguacugc,	UGGguaaguc,	CAUguaggua,
CAGguaggau,	CAGgucuggc,	GUGguuuuuu,	CAGgugggaa,	UGGgugagua,	CGAgugagcc,
AAGguauggc,	AGUguuguca,	CAGgugauuu,	UAGguaucuc,	UAGguauguu,	AAGguugagc,
AGAguaaaga,	GGUguaagua,	GGGgugagcu,	CAGguauuuu,	GAGguacaaa,	AUGguacca,
UAGguagggg,	UGAgucagaa,	AAGgcauuu,	UUGguaagau,	CAGguacaga,	AGAguuagag,
CAGgugcguc,	GAGguauuac,	ACGguacaga,	CAGgucuucc,	AAGguaaggu,	GAGguauuuu,
AGUguaggcu,	AAAguaagcg,	CCUguaagcc,	AGGgugauuu,	UGUguaugaa,	CUGguacaca,
AGGguagaga,	AUAguaagca,	AGAguaugua,	UUGgucagca,	CAGgcaaguu,	AAGguauuua,
AAGgucugga,	CAGguacgca,	AGGgugcggg,	AUGguaagug,	AAAgugauga,	UGCgugagua,
AGAguagggg,	UGUguaggua,	UAGguaggau,	UAAgugagug,	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,
AGAguauuuu,	AAGguuguag,	AGUguaaguu,	CGGguaaguu,	UCGgugcggg,	UAGguaagua,
GAAGuuagau,	GCUgugagac,	CAGgcaggua,	CAGguagggg,	UAAGuuuaga,	AUGguggguu,
UAGguaaguu,	CUGguaaaau,	CCGguaagga,	GAGgcaggca,	CAUguaagug,	AAGgugccua,
UUGguagggg,	AAGguaaaaca,	CGGgugugag,	GGGgugugag,	UCCguggguc,	ACGguaaauc,
UCAguaggua,	CAGgucagcc,	CAGgcggugg,	CGAguaagcu,	CCCgugagca,	AAAguaauga,
CUGguaagcu,	CGGguaacca,	CAGgucgcac,	GAGguaggcc,	UAGgugagcc,	UAGguaggca,
GCGgugcgug,	AUGgugagua,	GGGgugaggg,	GAGgucacac,	CAGguaggcc,	CAAgugcuga,
GUCgucuua,	CAUguaagaa,	GUAguaagga,	UAGguuuugua,	CAAGuuagag,	AAGguagagu,
AAGgugagau,	AAAguaggua,	ACAgugaauuc,	CAGgugugcg,	CAGgucggcc,	AAGguaguau,
ACUgucaguc,	UCUgcagccu,	CGAguaagug,	AGAguaauua,	AGUgugagug,	CCGgugagcg,
AAGguaaccu,	AAGguugugg,	AAGgcauggg,	AAGgucagag,	ACGguaaggu,	GGGgugagca,
GAGguugcuu,	AAGguaucgc,	CCGguaaagg,	AAAguaaauug,	UAGguacag,	ACCguauuuu,
GGGguaagga,	CCGguaacgc,	CAGgucagaa,	AAGguacuga,	GAGgugacca,	GGGgugagcc,

AAGguacagg,	AUGguaauua,	CAGgugagag,	AAGgugacuc,	AUAguaagua,	GAGguaaacc,
CAGgugggau,	CAGgugagaa,	AGGguaaaaa,	GAGgugugac,	CACguaagcu,	CAGguccccc,
CAGgucaggu,	CGGguaaguc,	ACGguauggg,	GAUguaaguu,	CAAguaauau,	CAGguuggggg,
CCUgugcugg,	AAGguaugau,	AGGguagagg,	AAGguggguu,	CAGgugugaa,	UUGguaugug,
UUGguaucuc,	GGGgugagug,	CUGgugugug,	AGGguagggc,	GUGgugagua,	CAGguaugua,
AAGguacauu,	UUAguagug,	AAUguauauc,	CUUguaagua,	GAGguuagua,	CAGguaaggu,
CAGguaaangu,	AGGgugaggc,	CAGguauuuc,	CAGgucugga,	GGGgugugcu,	UAGgugagug,
AAUguaaccu,	UAAgugaguc,	CAGgugcacu,	ACGguaagua,	GAGguauccu,	UCUguaaguc,
CAGguaauuca,	UGUguaagug,	CCAgcaaggc,	GAGgugaagg,	AAUguggggg,	UCGgugcgug,
UUGguaaggc,	GAGguaagug,	AAAguaagau,	UAGgucuuuu,	GAGgucugau,	CCAguuagag,
UGGgugaaaa,	AGAguaagau,	CAGguaauug,	CAGgccgguc,	CCGguaagag,	GAGgugagcu,
CUGguaagac,	CAGgugagau,	CUGguuuuguu,	UGGguaggua,	CAGguuagug,	CAGguguucg,
CGGguagguc,	GUGguacaua,	AAGguacuua,	GAUgugagua,	UGUguaagac,	GAGguagccg,
UAGgugaucu,	CAGguacgug,	CUUgucaguc,	GAGguaucac,	GAGguaauga,	AAGguaacac,
CAGguaaagc,	AAGgcaagua,	CGCgugagcc,	AGUgugcguu,	GAUguaagca,	AAGguaauag,
GGAgcaguug,	AGCguaagau,	AAGgucaggc,	GAGguauuca,	AAUguaaagu,	CAGguaacaa,
UCGguaggug,	AAAguaaguc,	CGGgugcagu,	GGUgugugca,	UGAgugagaa,	CACguguaag,
GUGguuggua,	GCAgccuuga,	CGAgugugau,	CAGguauaua,	UAUguaugug,	CCCgugguca,
AUGguaagac,	GAGgugugga,	AGUguauccu,	UGAguguguc,	UGGguaaucu,	AUGgcagguu,
GAGguaagau,	UCAgcagcgu,	AAGgugggau,	CGGgugcgcu,	CAGgugucug,	AGCgugguaa,
AAUgugaang,	UCGgugagac,	UAGguaaagc,	CUGguaaaaag,	CCGgugcgga,	CAGguacuca,
CAGguagcaa,	GAAGuugagu,	GAGguggagg,	AGGguaugag,	UAGguaugcu,	UAGgugagac,
CAGguaauua,	CGUguaagcc,	CUUguaaguu,	AAGguaacuu,	UCGgcaaggc,	GAGguucucg,
GAGguggggcg,	AAGgcaugug,	CUGguauguu,	UAAgucauuu,	CAUguaauua,	AAUguaaaga,
UAGgugcuca,	AAGguaaugg,	GAGguacuga,	UGGguaagua,	UGGguaaaaa,	AAGgugagcu,
UACgugaguu,	AGGgugagcc,	CGGgugagga,	UGGgugagag,	GGUguaagcu,	CGGguggguu,
CCAgcuaagu,	AAGguuuguc,	GAGguuagac,	GAGguaccuc,	UUUguaaguu,	GAGguuagga,
CAGguaggga,	AGGguaauac,	UGCgugugua,	CCAguaacca,	AGGgucuguc,	UGGguaugua,
GUGguaagcu,	CAGguaaccu,	AAGgugaguu,	UAGguucgug,	AAAGuuagua,	UGGgcaaguc,
AAGgcacagu,	GUUguaaguc,	AAGguuugcc,	CUUgcauggg,	GCGgugagua,	GGGguaagcg,
GCCguaagaa,	GAGgucggga,	UUGguauugu,	AGUgugagac,	CUGguggggga,	AGAguaaggu,
CCGgugggguc,	CAGguauuuc,	UGGguaacgu,	UUGgugagag,	UAGguaccu,	GGGgugcguc,
AAGgcaggag,	ACGguacauu,	GAGguaguua,	CAGguauggg,	UUUguguguc,	CAGguacuua,
AUGguauacu,	AGUgugagcc,	ACAguaacga,	CUGguacca,	CAGguaaccc,	GGAguaagua,
GAGguggggug,	ACUguauguc,	ACGgugagua,	CUGguaaangu,	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,	GCGguauaa,	UAGguaaagu,

UAGguggauu,	GAGgucugga,	UCGgucaguu,	UGGguaacug,	AAGguuugau,	UGUgcuggug,
UGUguaccuc,	UGGguacagu,	AUCgucagcg,	CAGgucuugg,	GAAGuuggua,	GAAGuaaaga,
UUGguaagcu,	UAGguaccag,	AGGguaucuu,	CAGguaaaaa,	ACGguaauuu,	AUUGuaaguu,
GAGguacagu,	CAGgugaaag,	UGGguuguuu,	GGGguaggug,	CAGgugccca,	AGCgugagau,
CCAgugagug,	AGGguagaug,	UGGguguguc,	AUCgcgugag,	AGGguaagcc,	AGGguagcag,
UUCguuuccg,	AAGguaagcg,	UGGguaagcc,	CAGguauggc,	UGUguaagua,	AAGguagaga,
ACGguaauaa,	CUGguacggu,	GAGgucacag,	UAUguaaguu,	CUGguacgcc,	CAAGuaagau,
CUAgugagua,	CCGguaaccg,	CUUguaaguc,	GUGgugagaa,	ACCguaugua,	GUAGuaagug,
UUGgugggua,	CGGguacuui,	UGGguaauaa,	AGAgugagua,	AAGguagguu,	AAGguaugcg,
CCUguaggcu,	ACAguaagaa,	CCGguuagua,	CGGguaggcg,	GCAgugagug,	GAGgugaguc,
CUGguagccu,	CAUguaugua,	GAAGuaacuu,	GAAGuaagau,	AAGguuagau,	AAGguaauca,
AAUguaugua,	UGAGuaagau,	AGAgugagca,	GUAGuucuu,	GAGguaauca,	UAGguaugga,
UAGgugggac,	GAGguacaug,	UGGguaagcg,	CAGguacgcc,	CCAguuacgc,	ACUgugguga,
GAGguaaguc,	AUUGuaggug,	ACCgucagug,	AAUgugaggg,	ACUgugagug,	UGGguguggu,
AAGguuggga,	AAGguuugga,	UCCgugagug,	CGGgugagug,	AGAGuaagcu,	CAGgcaagcu,
UAGguauuu,	AAAGuagcag,	GAGguaaccu,	AAGgugggca,	AGGgugagua,	UGGguaaggu,
CUUgucagug,	UAGgugcgcu,	GAGgcaauu,	AGGguaccuc,	CAAgugcgua,	AGAGuaagac,
GUGguaauaa,	GAUguaagcg,	GAGguaaagc,	UAGgugagua,	CAGguaacau,	CCUguacggc,
UAGguauguc,	UAGguccaua,	GAGgugaaaa,	AAAGuacuga,	UUGguaagcg,	CAGgcaagcg,
UUUgcagguu,	CAGguuuuaa,	CUGguaaagc,	AUGgugagcu,	CAGgugguug,	GUAGuaaguu,
CAGguaauac,	CAGgcaagcg,	AAGguaauuu,	UUUguccgug,	GAGguagguu,	ACCgugagug,
CAAGuaagcu,	ACAgugagua,	UUGgugagau,	AAGguagucu,	CAGguaaagg,	GGGguaugga,
UUUguaagug,	GUGguaagag,	AGUgugaguu,	AAGgcaagcg,	UAAGugagua,	AGGgugagug,
AGUguacgug,	AGGgugcgua,	GGCgugagcc,	CGAGuuanga,	CAGguaaaga,	UUGgugaaga,
AGGguaaugg,	AAGguccaga,	AGUgugaguc,	CAGguaauuu,	CAGguaacgc,	CUGguacacu,
CUGguuagug,	CAGguacuug,	CACguaagua,	GUGgugcggc,	GAGgucaguu,	AUGguaugcc,
AAGgugugug,	CUGguggguc,	CAGgugaggc,	AAGguuaguc,	AAGguagcug,	GAGgucagga,
GUUguaggua,	UGGguacaag,	AUGguaggug,	GAGguaagcc,	AUGgcaagua,	AAGguauuu,
GCGgugagag,	AAGgugcuuc,	UAGguacauc,	ACUgugguaa,	GAGguaggcu,	GAGguaugca,
AGGguaguuc,	CAGguauccu,	AGGguaaguc,	AGGgucaguu,	CAGguuggga,	CAGguggaua,
GGAGuagguu,	GAGguaggau,	GGGguuugug,	UAGguaauug,	AAGguaaccc,	ACGguaagaa,
GAGguagggg,	CGAGuaggug,	UCCguaagug,	UCGguacagg,	CAAGuaagcg,	AAGguccgcg,
AAUgugagua,	CAGgugaaug,	GUGguaagcg,	AGAgugagug,	UCUguauguc,	UGGgugaguc,
UCGguuagua,	GAUguaugca,	GAGguuggug,	GAGguggggc,	UGGgucaguc,	GCAgugagua,
CAGguugcuu,	AGGguagagu,	UAGgucaggu,	CGCguaugua,	GAGguaauaa,	CAGguaaacu,
AAAGuaaguu,	GGGgucuggc,	GCUguggggg,	UUGguaaguc,	AAGguagaag,	AAUgugaguc,
AAGgucagcu,	AAGguaagag,	AUGgugagga,	AAGguacuuc,	AAGguaagaa,	CCGguacagc,
GCGgugcgga,	CAGguacaua,	CUGgugagga,	CUGguaggug,	AACguagguu,	AUGgugugug,
UUGguacuau,	CAGgucggug,	CAGgcauggg,	AUGguaucuu,	AAGguaacua,	CAGguggggcg,
CACgugagga,	AAGgugguuc,	UGGgcauucu,	AUGguaagcc,	AGGgucagug,	AGAGuacgua,

AAGguaggca,	AAGguauuca,	CAGguagauu,	GAGguauuuu,	GAGgucuaca,	GUUguagguc,
CAGguacucg,	GUCguauguu,	AAGguacuuu,	AGAgugagau,	AGUguuggua,	AAUgugagug,
AAGguagauu,	AUGguuuugua,	GAGgccccag,	AUGgucaguu,	UCUguaagga,	CAGgucgggc,
CAGguaagcc,	UAGgucagug,	AGAguaggaa,	CUGguacuuc,	CUCguaagca,	CAGguaacua,
CAGguggcug,	UGGguccgua,	GAGguugugc,	CAGgugcgcg,	AAAguauggc,	UGAguacgua,
CUGguacgga,	CAAgugaccu,	AAGgugaugu,	AAGgucugca,	AAAguuugua,	AAGgugagca,
GAUguaagcc,	CAAguaauuu,	CAGgugugug,	UGGgugaggg,	AAGgugaccu,	UAGgugugag,
CAGgcagguc,	UCAguaaguu,	UCAgcaguga,	AAGguaccac,	UAAguaggug,	AAGgucagcc,
CAGguaacuc,	AAAguaagag,	AAGguagaua,	AAGgcaaggg,	CAGgugucgg,	CAGguggcua,
GAGguugcca,	CAGgccgugg,	UUGguauaug,	GAGguugagu,	GAGguagguc,	GUGguaagac,
UAGguccuuc,	GAGgcaaguc,	GAGguaacau,	CAGguauauc,	UCGguugguu,	CAGgugaacc,
CAGgucuuuu,	CAGgcauggc,	AAAguacuug,	CAGgugauuc,	UUGguagguu,	UAUgugagca,
CAGgugagcg,	AAUguaauaa,	AAAguaaggc,	UAGguuuguc,	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,	GAGguguuuuc,	AAGguaaaau,	CAUguacauc,
AAGguuugaa,	CCAgcaagug,	UAGguaauaa,	GAGgcaagug,	CAAgugauuc,	CAGgucgugg,
GAAguaugcc,	UCGgugcccu,	GAGgucaguc,	CAGgugagac,	UUUgucugua,	CAGguagaua,
UGGguaucag,	UAGgugggcu,	AUGgugagau,	CAGguaacac,	CCGguauccu,	UAGguaagcu,
UCAguacauc,	UAGguuuugcc,	AUGguaagaa,	UUUguaagac,	CCGguuaguc,	GAGguaagaa,
UGGguaaguu,	CCGgugagaa,	CCUgugaggg,	ACGguaggag,	ACAguauguc,	CAGguauuaa,
CAGguggauc,	AGAgugcgua,	AAGgugaccg,	AGAguaggug,	ACUguaugua,	UAGgucaauu,
AGUguguaag,	CGGguaccuu,	CUAgugaguu,	CUAguaagug,	CAGguacaac,	UAGgugugug,
CAUguacggc,	AUGgugugag,	AGGguggaag,	CAGgugcgag,	UAGgugucc,	AAGguggugg,
AAGgucuguu,	CAGguggggc,	AAGgucaguc,	CAGguuuuuu,	AACgugaggu,	CGGguaagag,
UUUgucggua,	UAGguuaagu,	GUGguaagaa,	CAGguauugg,	GCUguaaguu,	CUAguaagua,
UCGguaaaau,	CAGguaacuu,	CCUgugagua,	CAGguuauau,	CUGgugaaca,	AAGguauaaa,
GAGguaagca,	AAGgugaagc,	CAGgugaguu,	UUUgugagua,	CUUguacgcc,	AGAguaagug,
UGGguaggug,	UGAgcccugc,	UGUguaugua,	AAGguagagg,	GAGguggggg,	UAGguaauuc,
AAGgcauggu,	AGAguaagca,	AAGguaggaa,	CAAguaagua,	ACUguaauug,	CAGgucugug,
UCGguaccga,	CUGgugagag,	AAGguuugcu,	AUGguaccac,	UAAguuaguu,	CAGguaggac,
AGAgugaggc,	CGAgucagua,	CAGgucugag,	GAGguggugg,	ACGguauugg,	GCUgcgagua,
CUGguaagug,	GUGgugagau,	GGGguuugau,	UCUgugagug,	CUUgucagua,	GAGguaaaac,
UCUguaagau,	CCAguaaguu,	CAGguaaagu,	GCGgugagca,	UAAguaagag,	CUGgcaggug,
GAGguaaggg,	UGAguaaguu,	GAGgugagac,	GCUgucuguu,	AAGguaacaa,	GAGguaacgg,

CUGguaauucu,	CAAguaacug,	AAGgugggggu,	UAGguauggc,	CAGguaauuuu,	GUGguaaacu,
GAGgucugag,	CUGguaaggu,	CAAguaaguu,	AAGguagacc,	GAGgcgagcg,	CUGguaaaua,
UGUguaagcg,	CAGguuaggg,	GGGgugagga,	ACAguaugug,	CCGguggggga,	GAGgucagug,
AGGguaaggu,	ACAguaagua,	GGUguaaggu,	GAGguaauaa,	CAGguaauucc,	CUGguaauaaa,
CCGgucugug,	CAGguaacug,	GCAGuaagua,	AAGguagggg,	CAAguccacc,	CAAgugggug,
CAGgugcggu,	CAGguaaaaau,	ACGguaagga,	UGGguaauaa,	UAGguaagug,	CCGguaagguu,
AGAguaugga,	CUCgugaguc,	AAAgccggug,	UUGguaauuu,	GAGguaaaaag,	CCUgugugag,
AAAguaagga,	UGAgugagug,	AAGguacaug,	CCGguaaaug,	CAGgugaagc,	CAGguacccg,
GAGguaaggc,	UUUguauguu,	CAGgugcucc,	UCGguaaguc,	CGGgugaggg,	AAGguaauua,
ACUgugaguc,	AAGgucagca,	GUGgugagug,	CAUguccacc,	AAGgugaccc,	CGGguuagua,
GCGguaguaa,	GCUguaaggua,	CCUguugagu,	UAGgucuggc,	GAUgugagcc,	CUUgugagua,
CUGguguguu,	GAGgcaugug,	CAGgcaagag,	UUGguaagaa,	GAGguguggg,	GAGguaauuu,
CAGguaguaa,	AGGguaagac,	UUUguaggca,	AGGgugagau,	GAGguuugua,	AAGgugagug,
GAGguggggag,	AAGgugagaa,	CUGguaagag,	AUAguaaaga,	GAUgugaguc,	AAGgugcagg,
CAGgucuguc,	GAGgugauuu,	CAGguuggcu,	CGGguauggg,	AUGguccauc,	CCGguugggug,
GGAguaaguc,	AAUguaagga,	CAGguuuguu,	UAGgugugua,	UAUgucuuug,	ACGguacuuc,
AAGgcacgcg,	CUGguaaacc,	CUUgugggua,	UGAguaaguc,	CUGguggggug,	GAGgugggaga,
GUGgugggcug,	GUGguaagug,	AACgugagua,	GAAgcuguaa,	CGGguaucuu,	CAGgugucag,
AAUguacgca,	CCGguggggua,	UGGgugaggu,	AAGguauguu,	CAGguauguu,	CAGguuugcu,
UUGguaaguu,	CAGguaguug,	CCUgugaaua,	GCUgugugug,	CAAguaauuc,	AGGguaaugu,
GCUgugaguc,	ACCguaaguu,	CGUguaagua,	GGGguaaguc,	AAUguaugau,	AAUgugauua,
UCAguaagaa,	CAGguccguc,	GAAguaauuga,	UUGguaagga,	CAGgucgguu,	UAGguuagug,
ACGguaaaac,	AAGguaaguc,	UACgugagua,	UUGguaagca,	GCGgugaguc,	GAAguaaggg,
CGCgugaguu,	CAGguacccc,	UCUguaagac,	GAGguggggca,	AAUguaagac,	CAGgcaaggg,
CAAguaacua,	AAAguuuguc,	CAGguacugu,	AAGguccuc,	UCGguaaguc,	UGGgugagug,
CUUgugagau,	AGAgugagcu,	UAAguggggga,	UAGguaagga,	CAGguuagcc,	AGGguaauca,
AAGguucagc,	UGGguggggug,	CAGguuguga,	AAGguaagug,	CAUgugcgua,	CCGguauauu,
ACCguaugug,	CAGguauagu,	CAGguauuac,	CAGgugcagg,	GUGgugagcu,	AAGguaacau,
CUGgugaugg,	AUGguaaaug,	CCGgugagca,	AAGguaaacc,	AAGguacugg,	GCGgucagga,
CUGgucaggg,	AAAguaacguu,	AGAguaagguu,	AGGguaagcu,	AUUgugagua,	CCGgccacca,
GAGguaacuu,	GAGguaugaa,	CAGgucagac,	UAGgugugug,	AGGguaaguu,	CAGgcaugag,
CAGguaacgu,	CAGgcgagca,	UAGguauggu,	AGAguaaggau,	CUGguuucaa,	GAGguaaacu,
CAGgcaugca,	UUGguaauuc,	AGGgcagaau,	AUGguaaaac,	GCUgcaggug,	GAAgcacgug,
CAUguaaaca,	UGGguaagau,	AGGguaagcua,	AGGgugggggu,	CCUguaaguu,	UGAgugaguu,
GGAguaugua,	CAGgugaccu,	AAAguaacgga,	GAGguacaga,	GAUguaaggua,	GGGguaauug,
UAGgugggguu,	GUGguacgua,	AAGguacagc,	GAGgugaaga,	GGGguaagca,	UGAguaagguc,
GGGguaaguu,	AUUgugaguu,	UCAguaagac,	AGUgugagcu,	AAGgcaaaac,	CUGgugaguc,
AAGgucucug,	GAGgcugugc,	AGAgugagac,	GAGgugaugu,	AGAguauggu,	UGGgugggguc,
GCUgcugagc,	CAGguaagcug,	UAGgucagaa,	CCGguaaggug,	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,	GAGguaacca,	UAGguaagcu,	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,	ACGguggggug,	CUGgucauug,	CAGgucagga,	CAAgugagac,
GAGguacugg,	GAGguguagu,	GAGguguccu,	CAGgugcgua,	AGUccccuga,	AUGgugaguc,
UGUgugugua,	CAGguaugcu,	CUGguacagu,	UUGguacgua,	UCUguacgua,	UAGuaauuc,
CACguaugug,	CAGgcaagua,	UCGgugagug,	GGUgugaguc,	UCUguaagcu,	AAGguucaga,
AGGguacuuc,	GCGgcagguu,	GAGgccccgug,	CAGguaauaaa,	AUGgucaagu,	AAGgugagua,
GUGguuuuguu,	AGAgugagga,	GAGguaugac,	UAGgcgugag,	AAGguacucc,	UGAgugagga,
GAGguaugau,	GGGgucggua,	ACGguaugca,	CAGguaccac,	UAGguaccug,	AGGguggggcu,
CUGgucuguu,	UAGgucagag,	AAGguguguu,	CUGgucagug,	AAGguggggac,	GUGguaguag,
CUAguuuagg,	CCCgccccau,	GCUguacugc,	GAGguaauau,	UAGguuggug,	AAGguccaac,
UAGgugagga,	GUGguaaguu,	AGUgugagag,	AAUguacaug,	UUGgcaggug,	UAGguuuuug,
CAGguacuga,	GCGgugggguc,	UGUguaagau,	GAGgugagua,	GCAgccccgg,	CAGgugcuaa,
AGUguaagag,	CAGguacauc,	CAGguggggac,	AGGguaaaaua,	UAGuaauua,	CAGguaaccg,
AAGguuuuca,	UAGguggguuu,	CAGgugaccg,	UGUguaagcu,	GGAgugaguc,	AGGguaggag,
AGGguggggug,	AAGgucugag,	GAUguaauau,	GGGguaauua,	UAGguaggua,	GAGgcaagua,
GAGguaagga,	UAGguacuac,	UCGguggggug,	AAGgugugga,	CAGgucugcc,	UAGugagacc,
GAAguaaguu,	GAAguaagcc,	UAGgugcgac,	GAGguauggc,	GCAguaagaa,	CAGgugugga,
UUGguaacgu,	GCUguaaaaa,	UUGguuagua,	AUAguaaggg,	UUGguacuag,	CGGgcagccg,
CAGgugcugg,	UAUgugaguu,	CAGgucuggg,	UAGuaagaa,	AAGguuuua,	AGAguaaagc,
AGAgugugag,	UAGgugcgag,	CAAguaaacg,	AAGguacgua,	CUGgugagua,	CCAguaugua,
UUGgugagug,	UGAguaagua,	GAGguuagca,	GUGguaagcc,	CUGguauggc,	AAAguaacac,
CAGguacuua,	UCUguaaguu,	GAGgugaggg,	ACUgugggua,	GAUguuuug,	CAGgugucua,
CAGgucacca,	CCGgugagua,	UUGguaaaaua,	CAGguggggg,	ACUgcaggug,	UAGguauguu,
GGAgcaagug,	UCGgugccuc,	CAAguaacuu,	GAGguaacca,	CAGguaauau,	GGAguaagaa,
GAGguaccuu,	AGGguaagga,	CCUgugaguc,	GAGguaaugg,	AUGguguguc,	GGGgugagua,
AGGgucaggu,	UGGguaaggg,	AGGguagguu,	AUAgugaguu,	CCCguaggcu,	ACAguaugua,
GACgugugua,	GCGgugagga,	CAGgugaccc,	UAGuuuagu,	ACAgugagu,	CGGgugaggg,
CAGguggauu,	CGGguaaggg,	UAGgugcgug,	GGGguaagaa,	GAGgugggggu,	CACguggguu,
ACGguaauug,	AGAgugaguc,	UUGgcuccaa,	AAGgugaugc,	AAGguugguc,	AGCguaaguu,
AUUguaugua,	UCAguuaagu,	CAAguacgug,	CAGgugcgug,	CAGguaaggua,	AUGgugggggu,
AUGgugaguu,	CAGguaauca,	AAGguagggu,	CAGgccaagg,	GUGgugagag,	AAGguuggug,

CAGguacucu,	UAGgcaugug,	UUGguaccuu,	CUGgugugcc,	ACAgugccca,	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,	AAAgugaauc,	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,	CUUguggguu,
AUGgugagac,	CAGgugaagg,	GCGguagggg,	GUUguuuccc,	AAAgcaucca,	GUGguagggu,
AAGgugugaa,	CAGguacagu,	AAGguacca,	UUGguaauug,	AAGgugcuca,	AAGguucaac,
CAGguuuaca,	GCUguaagug,	AGGguauguc,	GAGgucgggg,	AAGgugccug,	AAGguaaaaa,
GUGgugaguu,	UAGguaagaa,	AGGguauccu,	GUGguaauau,	UCUguaagua,	UGGguaugga,
AUGguaugga,	GACgugagcc,	CUGguuuggc,	AUGguaauac,	AAAguaaacu,	AGCgugagug,
CUGguaauaga,	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,	CAAguaaggca,	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,	GAGguaauug,
GCCgugagcc,	GAGguaagag,	UGAguaugua,	CAGguaaggg,	GAGguaaaau,	CAGgcaacuu,
UGUguaaguc,	CAGgugcgc,	CGGguaaacc,	CCGgucaguc,	UAGgugggcg,	GCGgucaguu,
GGGguggguc,	AGCguaauag,	ACGgugaguc,	CUGguacuug,	CAGguuggua,	AGAguaugug,
CUGgugggua,	GAGguggcuu,	AUAguaauga,	UGAgucgucc,	CAGgugcucu,	UACguaauau,
GCUguccuga,	CAGgcugcac,	CUGgugcgc,	GCGguaagaa,	UAAGuuacuu,	GAAgugagug,
UAGgcaaguc,	UAAGuaaaua,	ACGgugagug,	CAGguagguu,	GGGguaauaac,	GUUgugaguu,
CAUgugagua,	GAGgugcauu,	AAGguuugua,	UCGguaaugu,	CGAguaaggg,	GAGgcacgga,
AGGgugugga,	CAGguauggu,	AAGguagaaa,	CAGgugccug,	UGGguaauug,	UGAgugagac,
UGGguaauuu,	AUGguaaaua,	AAGgcaaagg,	AGUguuuguu,	AUGguaauugg,	CUGgugaggc,
UUGguaaaau,	ACAgugaguu,	CAGgugcugu,	GAGguuaaga,	AGAguaagaa,	GAGguccgcg,
GUGgugagga,	CAGgugagcc,	CAGgugacau,	AUGgcaagcu,	UCGguaauau,	CAGgcaacaa,
GGGguagggga,	CUGgucucgc,	UAGguaacga,	CGGguaaggu,	UAGguaaugc,	CAGgcaagaa,
ACAguaaggua,	CAAguaugag,	GCUguucgaa,	AAGguuaugc,	GAUgugaguu,	CAGguggaga,

AGAguuaguu,	UGAgugugcg,	GAGguacagc,	CAGguaagac,	CAUgugcuuu,	AGGguguguu,
ACAguaaagg,	ACAgugaggg,	GAUguauacc,	UUAguaaagcu,	CAGguaagau,	AGAgcugcg,
GAGgcaaguu,	GAAGuaagug,	AAGgugaaaa,	AAGguaccua,	GAGguaucag,	AUGguaugua,
AAGguaugaa,	UUGgugagcc,	AAGguuagga,	AGGguaugua,	CAGguaccga,	AGAguaaacu,
AAGgugcaua,	AAGguaaagu,	CCGgugugug,	AGGguaaaau,	GGGguuuggc,	CAGguacagc,
UUGguaacca,	GAGgucaggu,	UCUguuggua,	CAGguuaguu,	UUGguauguc,	AAGgugcguc,
AGGguaagaa,	UUUguaagcc,	AAGgucaggu,	CUGguaaacu,	UCGguaauuu,	CUGguaggcu,
GAGgucugua,	GAGguacuuu,	CUGguaaagg,	CGGgugugug,	CAGguguggu,	UCGguacguc,
CAGgugccag,	GGGgugagaa,	ACAgcuagua,	AAGguauagc,	CUGguaggag,	GCUguacgua,
AAGguaaagg,	CAAgcacgag,	CUAguaagac,	CCCguaagcg,	CAAgugugag,	AUGguaaggg,
AAGgugaggg,	CAAguaggua,	GGUguugcug,	GAGguacugu,	UAGguaagau,	CAGgugcgaa,
GAGguccagg,	UUGguauaca,	GGAgugagua,	GAGgugagau,	AAGguggggc,	CAGguaaacg,
UCGguaacuu,	CAGguaaaau,	GAGgugcgca,	ACUgugagua,	ACGgugugac,	GUGguaaguc,
CAGguaggca,	CAGgucagca,	GUGguaugug,	AAAguaucug,	CGGguaugua,	AAGguaauaa,
GAGgugggga,	GCUguaggug,	GAAgugaguu,	AAAguaauua,	UAUguaagua,	ACGguaugag,
CUGgugagug,	AGAguaaaau,	GCUguauggc,	AUGguaaacc,	GCAGuaauaa,	UAAGuaauua,
AAUgucagug,	AUUGcaggag,	CCGguaagaa,	AAGgcaaguu,	GAGguuuguc,	AAGguaacug,
AAAguaugag,	GAUguuagua,	CAGguggguc,	AAGguaccga,	CCAguaauua,	GUGguaugcg,
AUGgugcgcu,	CAGgucuaug,	AAGguaauua,	CUAguaagau,	AGAguaauuu,	GAGguaacgu,
AAGguagcca,	CUGgucccg,	GAGguccuuc,	ACGgucaccc,	AAGguaauac,	CAGgugcaug,
AUGguaauag,	UUUguaacac,	UGGguaugau,	CAGgcccccc,	AGAguaugaa,	AGUguaagaa,
GAAGuauguu,	CAGgugugca,	UUGgugaggg,	UGGguugguu,	CAGguacgua,	GAGgugcggc,
UCUguacggg,	CGGgugcgug,	UACguaagug,	CAUguaagga,	CAGgugacgg,	GAUguaugcu,
UCUgcaauuc,	UGAguaaggc,	GAGguauauu,	AGAgugaguu,	AAGguaagcu,	UAGgugaagu,
CAGguuagua,	UAUguaagug,	UUGguggggg,	UGAgcucaaa,	UCGguaugua,	UAAGuaugcc,
AAUguaagua,	CAGguuugca,	ACGgugagag,	CAGguguuuu,	GUGgugagcc,	AGGguacaua,
UAGguaaccc,	GUGgucagua,	CUGgugagcc,	CAGgugcuua,	AUAgucguga,	AUAgugagug,
GAGgucaaaa,	CGUguagcuu,	CAGguguuug,	CAGguuggac,	CAGguaagcu,	AGGgucagaa,
CACguauguc,	CACgugagug,	GGGguacgga,	AAGgcaggac,	GAGgugaagc,	GAGguuugaa,
CAGguaagug,	CAGguaacca,	CAGguacucc,	AAGgugcuuu,	GAGguaaaaua,	GAGgcaggug,
GAGguucgga,	CAGguaauuug,	CAGguaaaaua,	CAGgugaugu,	CAGgugauac,	GAGgugaggc,
AGGguggggg,	UAAGuaaguu,	UGGgugaaca,	UAGguacugc,	CAGgcuccug,	AGGguaggca,
CAGgugcccg,	GAGguacauc,	AGGgugugug,	AAGguaguaa,	UGGguaugag,	GGGgugugug,
CUAguaggug,	GAGgcaagga,	AAGgcaagac,	AAAgugcggu,	AAGguugguu,	GAGguuaaug,
UUGgugaguc,	UCGguuagcu,	GCAguaagca,	AAGgcaagca,	ACAguaagcu,	GAGguaacag,
AAAguaacgua,	GAGguaauac,	UUGguaggug,	CUGguuaguc,	GAGgugacgc,	ACAguaagga,
AAUguacuua,	GGGguacagu,	CGUguaugug,	UCCguagguu,	GAGguggucg,	UCAgugaguc,
AAAguaagca,	GAGgucuggu,	GAGguaauua,	GUAguaagua,	AAGgugggga,	UCUgugagca,
GAAGuucgug,	ACGgugaggc,	UCAgugagua,	UAGguaguug,	GGUgucuggg,	GGGguaagug,
GAGgugggguu,	UGUgugaguu,	CAUguaagua,	AAGguaggug,	AAUguaggag,	GAGgcacguc,

CAAguaacauu,	UUGguacaga,	GAGguaguag,	AAAgugaggg,	UUGgucagug,	AGGgugaguc,
CAGgugaaca,	GGUgugggcc,	CGGgugagcu,	GGGgugaguc,	ACAgugagag,	AGGgugaggu,
GCUguaaguc,	AUAguaagguu,	CAGgcaugug,	AAAguaaguu,	CAGguccgug,	GAGgcaggua,
AUGguggaag,	AUGguggggcg,	GAGgugagaa,	AGUgugagca,	UUGguaagua,	CAAguaagca,
GGUgugagcu,	CCCguggggua,	CAGguagaau,	CAGgcugagc,	CUGguggcccc,	UGAguaagag,
CACguuagcu,	AAGgugaguc,	AAGguagcuc,	UCGgugaguu,	GAGgccccuuc,	CAGguuauugc,
CCUguaagcu,	CAGgucuccu,	UAGguagguu,	GGGguagggg,	AAGguaaguga,	GAGguuguug,
CAGguugguu,	AAAguaagcc,	ACAgugagug,	UGGgugugau,	CCCguaacua,	AAGguguugc,
AAAgcuggug,	GAGguauagu,	ACGguaagag,	AUGguacggg,	GAGgccaguu,	GAGguaugcg,
UCGguggggag,	AAGguggaua,	CCAguguggc,	AGGguaagug,	UCUguagguc,	CAGgcaagga,
CGGguaauuu,	AUUgugaguc,	CAGguaaacc,	AAAgucaauu,	AAGgugaaua,	GUCguaagaa,
GCGguaaguc,	CUGguagagc,	GAGgucgguc,	CAGguaaaca,	AAGgcaagga,	CAGgucgucu,
GGGguagggc,	CUGguacuua,	GAGguagcug,	CUUgucagcu,	UAGguaaggc,	CUGguauuac,
UAAguacguc,	AAGguaagcc,	ACGgugaaag,	CCAgccaaua,	CAGguuuguc,	AAGguauauu,
AAGgucuuag,	AGGgugagcu,	AAGguuaggg,	CGGguaauuu,	CAGguaacgg,	AGAgugugua,
ACAguaaguu,	GAUguaauuu,	GAGguagggg,	UUGgcaagug,	AAAgugagga,	AAGguagugc,
AGAguaauuc,	GGAguaaaua,	GUGguaccca,	CAGguauugc,	GAUgugaggg,	CAAguaaauc,
CAGgugucuc,	AAGguaacag,	UUGguaaaaag,	CAGguaucuu,	ACGgugagac,	CUGguaugac,
CAGguucacu,	GAGgugaaua,	AGUguaaguc,	AACguaagua,	AAAgugagug,	GAGguacagg,
CAAguaaaga,	GAUguaagga,	UCAguucucc,	GCGguaagga,	UAGguacuua,	AAGgugaaag,
ACUguaagug,	UGGguaugug,	AUGguaacag,	CAGguagggg,	ACAguaagug,	AAGguguccc,
AAGgugugcu,	AAGgugguga,	ACGgugcgcc,	AAGguauugc,	GGGguaugug,	CAGguggggcu,
GAGguauguu,	AACgugaaua,	CAGguaaugg,	UAGguaugau,	CAGgcaggug,	GGGguugguc,
AAGguauggg,	UAAgugaggg,	CAAgugaucg,	AAAguacggg,	AGAgcuacag,	GAGguggggaa,
CAGguacuuu,	GAGgugagag,	CAGguagguc,	UGGguacagc,	AAGgugucag,	AAGgcaagaa,
GAGguaaaca,	AAGguaaagu,	AAGguaguca,	CUGguauguc,	GAGguauggg,	AAGguauugu,
CUGguacuga,	GAGguaagcu,	UGGguggggua,	CAGguucgug,	AAGguauggu,	CAGgugagca,
UGGguaauuu,	UGUguaggug,	UGUgugagcc,	CUGguaauau,	AAAguauguu,	UGUguaagaa,
CUAgugagaa,	AGGguagguc,	AAGguggggug,	UCGguaagug,	AGUguaaaua,	GAUguaagug,
AAGguuagug,	UAGguaagca,	CAAgugagaa,	AGUguaagua,	CAGgugaauu,	UGGgugagac,
AAGguagggc,	CUGguuugug,	GCGguagggc,	GAGguaaucc,	AUUguaauaa,	CUGgugaaua,
AAGguuuuuu,	CCUguacugu,	GCGgugagcg,	AAGguaaucc,	UAUgugagua,	CCCgugagug,
CAGgugcaga,	CAGgucaguu,	CAGguaggcu,	AAAguaagug,	UAGguugguc,	CAGguugccu,
AAGguaugga,	GGUguggacg,	AAAgugagaa,	AGGgugagag,	GAUguggcau,	UCGguaaggu,
GAGgugcguc,	CGGgugaguc,	AAGguacggg,	GAGguucuuu,	AAGgugcuug,	UAGguaugua,
AUGgucagca,	CGGguacuca,	AGGgugagga,	AUCgugagua,	UCAguaagua,	UAGguaaaua,
AAGguaauug,	GAAgucagug,	CAGguacaaa,	AAAguaaauu,	AGCgugagcg,	CCGgcuggug,
AGUguaauuu,	UGAgccacuc,	GGGgucugua,	AUGgcauguc,	CGGguaaaga,	AGGguagcau,
CGGguaggag,	GAGguucgug,	UAAguuauuc,	UAUguaagau,	AAGguaguuu,	CAGgugguau,
GUGguaaaga,	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, AAAGuuaguu, CAUGugagug, AGAGuauguc, GCGguaugac, CGGgugaguu,
 CCGguaauuu, GAGguagaac, UAGguaugaa, CAGgcgcgug, CAAGuaaguc, AGUGuaagau,
 AAGguucua, CCAGuaagua, GAGguagcag, CAGgucuguu, CAGguacaau, CCGguaaaga,
 UAGgucugug, AGGgugagaa, CUCguaaggu, CAGgucagcu, CAGguaaggc, AGGgugcagg,
 GAGgugaaac, AGGguaagua, AAUGuaugcc, AAGguaagca, ACGguacggu, AAGguaauga,
 UCUGcucaau, ACGguaaugu, AAGguaguug, ACGguaagug, CAGgugauga, GAGguaacac,
 GAGguaggua, CAGguaccuu, CAGguaauaa, UUGgugggug, CUGguaauga, UAGguaaguc,
 AGGgugugac, GAGgcaauaa, GUGguaaagc, CUGgugggcg, GAUGuauguu, AGGgugagac,
 UCGgucagca, AUGgugauua, CGAgugugua, CAGguuggug, AGCgcaagua, UGGguacguu,
 GAGguauuug, AGUGuacaua, AUGguaagua, ACAGuagguu, AAGgugagag, UUGgugaagu,
 AAAGuaugua, UGGguaagga, UAGgugccuu, и CCUGugggug.

Дополнительные иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают UCCguaaguu, GUGguaaacg, CGGgugcggg, CAUGuacuuc, AGAGuaaagg, CGCgugagua, AGAgugggca, AGAGuaagcc, AGAGuaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa, UGAGuaagac, AGAGuuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau, CAGguccuc, AGAGuaaugg, GAGgucuaag, AGAGuagagu, AUGgucagua, GAGgccuggg, AAGguguggc, AGAgugaucu, AAGguaucca, UUCguaagua, UAGgugggug, GCCgugaacg, GAGguuggg, UAUguaugca, UGUguaacaa, AGGguauuag, UGAGuaauuc, AGAguuugug, GAGgucgcug, GAGgucaucg, ACGguaaagc, UGAGuacuug, CGAgucgccg, CUGguacguc, AGGguauugc, GAAGugaaug, CAGaugaguc, UGGguauugg, UGAGuaaaga, GUGguuccug, UGAGcaagua, UAUguaagag, AAGgucuugc, AAAGcaugug, AGAGuacagu, GUGguaaucc, CAGguagagg, AAGguacaac, UGGgcagcau, CCGguucau, CCGguuugua, UGAGuaaggg, GAAGuaugua, GGGguagcuc, GCUguacaua, CUGgucucuu, GUGguaaaug, AUCguaagug, GAGgcaugua, AAGgucuccc, UGGgugcguu, UGUguagguu, GAAGugagca, GGUguaauuu, CUGgugaaau, AUCguaaguc, AGAGuaaucc, GGAGuagguc, GAGguacca, CUUGuaggug, AAGguaauag, AGAguuggua, AUGguuuugug, UGGgucagau, AGAGuaggac, AGAguagugu, AGAGuaggag, CAGgucucua, AAGguggaug, UGGguaucua, GAUGuaugga, AAGguguuuc, GCAGuguaaa, UUGuaugua, UCUGuaugca, AAUGuaaaa, AGAGuaaaau, GGGguacuuu, GAAGuuugau, AAAGuagauu, UGUguagagu, UGGguaagcg, CGGguucagg, AGGguacgac, UCGguaagaa, AGGguuggca, AAAGuacagu, UAGguuaagg, 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,	CUGgucuaua,	GAGgugcuag,	GAGgugccau,	CAGguacguc,
GAGguucagc,	AACguaagaa,	AGAguaaguac,	AAGguaacgg,	UAGgugugac,	CCGguaauag,
CAGguaccag,	UUUguaauug,	AAUguacgaa,	CAGguaauga,	AUCgucaagg,	CUGguagaug,
GGGgugcagu,	AGUgugagaa,	GGGguuuuuu,	CCUgucuccu,	AUUgugaagu,	AAGguaaacg,
UACgucgugg,	AAGgugccau,	GGGgucccag,	UAUguauggu,	CGGguaauua,	CGGguacucc,
CAGgugacuu,	AGUguggguu,	AGAguauggc,	AAGgccaaca,	AAAgcaagua,	UCAguagguc,
GUGguggcgg,	CAUguauccu,	UCGgugagcc,	AUAguggguu,	AAUguuagcu,	AUGgugaau,
CGGguaaugu,	UCUguaggug,	CCGgugaggc,	UGAguccacu,	CUAguaagag,	CGGguggggc,
CGAguaagca,	UGUgccaauu,	UCGguaagcc,	UAUguaggug,	UUGguggggc,	GAGgcugggc,
AGAguaacuu,	ACGguagguc,	CAGgcccaga,	CCGguggguu,	AAGgugacgg,	GGGguacagc,
CAUguaaguc,	AUUgugagaa,	UGUguaagga,	UUUguaagau,	AGGgucauuu,	UGGguuuguu,
CGAguaagcc,	GUGgugugua,	AUGguauaac,	UGGguacgua,	AAAguaagau,	UCGguaacug,
AGAguaauga,	AUGguggguc,	AGAguaauau,	CAGguacugg,	UAAgucaguu,	GCGguagaga,
AAGgugaugg,	ACAguauguu,	GAUguacguc,	UAGguuucuc,	GAGgcauggg,	AUAgcuagu,
GUAgucugua,	AAGgugaacg,	GUGguggucg,	GAGguugauc,	UGAguggguu,	ACUguacgug,
CUGgugacug,	CAAguaaagc,	GAGguaccca,	AACguaacuu,	CAGguuacua,	AGAguuaguc,
UGGgcacguc,	AGUguauggu,	AAGguugcaa,	CAGguuguua,	AAGgcauccc,	GAUguaaggc,
AGGguacggg,	GAGgucaaag,	CAAgugagcg,	AGAguaaucu,	UCGguagcug,	AAAguaagu,
CAGguucguc,	CGUguaugaa,	AGUguaaaaa,	AAGgucucac,	UAGguggagc,	UGAguaggug,
AGAguaugcc,	GAGguugcau,	CAAguaagag,	UCUgugugcc,	GAGgugaugc,	GGGgugauaa,
CCCgugagcc,	AGAguaacug,	GCGguaagua,	AGAguacauc,	UCGgucuggg,	UAAguaucuc,
GGCguagguu,	AGAguacgcc,	GAUgucuucu,	AGGgcaaggu,	CGAguaugau,	AUGguagagu,
CAAguacgag,	UCGguaugau,	CCGguguguu,	AGGgucugug,	GGAguaggcu,	AAGgucuaug,
GCAgugcgug,	UGGgugagaa,	AGGguaaagu,	GAGguaggac,	CUAguaagca,	UUAguaggcu,
CUGguggggau,	CUGguuagua,	AAGguacgug,	CGGgugagau,	AAGgugcaug,	AAUgugggcu,
CAGguugacu,	CAGguuacag,	GCGguaacau,	AUUgucaguc,	CAAguaauaca,	GAUguccgcc,
AAGgugcgga,	AACguaagag,	UGGguuggua,	CAAguguaag,	GUGguaacgu,	CUGgugauca,
AGGguggggc,	UCGguaaaga,	CAGguacacc,	CGGguaaggg,	CAAguuugcu,	ACAgugcgug,
UUGguauggg,	GAGgcucauc,	CUGguaauag,	AUGguggaua,	UCAgugaauu,	AAUguaauua,
GCAgucuaaa,	AAGguauucu,	GAGgucauca,	UGGguccaug,	AGAguuugua,	AGGguagacu,
AAGguaggac,	UGUguguuga,	UCAguacgug,	AUGgucucuc,	UGAguuagua,	UGAguaaagu,
GAGgugaccg,	GAGguauauc,	CAGgugccau,	AGAgugguga,	GUUguaagaa,	AGAguaaaua,
AGGgugaagg,	CUGguagauu,	GAGguucagg,	AGGgucuuca,	CUGguaaccu,	ACAguacuga,
AGAguggguc,	AUGguaugag,	AAGguuauau,	AGAguaugu,	AAAguaugaa,	UAGguggcua,
ACCguauggg,	AAAguaauau,	UUUguauggc,	GGGgucgcgu,	GUGguggguu,	CAGguuugac,
GGAguaggcg,	GAGguaccuu,	AUGgugugca,	GUGguuggug,	AAAguaugcu,	UAAguuacau,
ACAguaugag,	GGAguauguu,	UUUgugagaa,	AAUgugcguu,	CAGguagagu,	AUGguguuaa,

CAUgugcguc,	AUAguuggau,	GAGguacgua,	GUUgugagaa,	CAAguaacuc,	GAGguaguuu,
ACUguacaga,	CCGguuguga,	UGGgucagug,	GUAguaagaa,	GACguacuuiu,	AGAgucaguc,
UAGguuaguu,	AGGgcagcag,	AAGguccuac,	AAUguaauug,	CAGgugcggg,	CUGguaaugg,
CAAguagccc,	GAAgucaguu,	ACAguaauug,	UUAguuagua,	CCUguauiuuu,	AUCguaagaa,
CCAgugagca,	GAAguaaggc,	UGAgugggua,	UCAgugguag,	UCUguacagg,	CGAgugagug,
UCCguaugug,	CAUgccguuu,	AAAgugacuu,	AGAguaggca,	GAAguaagag,	CAGgcagguu,
UUGguagagc,	AAGguggaaa,	GAGgcagguc,	AUGguacgac,	AGGguaggaa,	AGGguaggua,
UUGguaaggu,	AUGguacaga,	CAGguagagc,	UAGguaaggu,	GGGguuagag,	AAGguaucua,
GAGguagccc,	CAGgugccuc,	GCAGuaagag,	ACGguagagu,	UGGguaaugg,	CUGgucaguu,
GUGguacauu,	AAAguaagguu,	AAGgccaaga,	CGGgugggca,	ACGguccggg,	CGAguaugag,
CUGguaugcc,	GAGguggaug,	CAGgccuuuc,	AAAguaacuc,	AAAguaauca,	GAGguaacug,
CUGguaaaga,	CGUguaagca,	UGGgcaagua,	GCGguggcgga,	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,	CAGguuaaugg,	AGGguacgug,	AGGgcacagg,	CUGguuaguu,	UUGguacgag,
ACGgugauc,	CCUgugagag,	GAGgugaagu,	AAGguacauc,	UCUguaugug,	UUGguggaag,
UGGgcagguu,	GAAguggagc,	ACAguaagac,	CGGguacca,	CAAguacguc,	AGAgugaggg,
CGGguaagaa,	AAUguaggug,	AUCgugugcu,	UAGgucaugg,	CAGguuuuga,	AAGgcaugca,
GAGgugcugc,	AAGguuaaaua,	CAGguucauc,	GCGguaggug,	GACgugagua,	CAGgucuacu,
UUGguaugag,	AGCgugggca,	AUGguaaggu,	AUGguaccuc,	UUGguauggu,	UAUguaugaa,
UGGguauggg,	GAUguaaaua,	CCGguaaguu,	GAGgucugaa,	GAGgugcgag,	CUGgucagcc,
CAGguuuugu,	CGGguggugu,	UAAguuagua,	UUUgugugug,	CAGguuaacc,	UUGguacuui,
GCUguaaggc,	AGGguggcgug,	GAUguaaaaa,	AAGgucaaaa,	CAGguagcgc,	CAGguuuggc,
GAGgugguuu,	CGGguaaaua,	CUGguucggu,	GGAgugagcc,	AAGgugcgcg,	GAAguacauc,
AGUgucugua,	CCCgugagcu,	GAGguucaca,	CUAgugggua,	GAGguaacua,	UCGguauguc,
UAAguauuug,	CAGguaagcg,	GAGgugguaa,	CGAguaagag,	CCGguaagcu,	GAGgucuugu,
AAGguggguc,	CACguaagug,	AGUguaauga,	AAAgugugua,	GGAgugccaa,	CACgugaguu,
AAGguuggau,	UAUguaaaua,	CUGguaaggaa,	UAUguaaacu,	AAUguauiuuu,	CUGgcaagug,
UGUgugguau,	UAUguauguu,	UUGgugacuc,	GGAguaaggu,	AAGguagaug,	UGGguagggu,
AAUguaauuc,	GUGguauggc,	GGAguggguu,	AGGguaccac,	UAGgugacag,	ACAguaggca,
AUGguuugaa,	GCAguaacua,	CCGguaggua,	AGAguaggcc,	AAGguugaca,	CUGgugugua,
GAAgucuguc,	UGGgcucgga,	CAGguagccu,	AGAguaggua,	UAAguauguc,	CUGguauauc,
GAGguguguu,	AUGgugcaug,	AAGguacgcc,	UGAguaacua,	GAGgugacag,	GUUguccugu,
UUGgugucuu,	AAUgugaagg,	UUGguggaua,	UAGguguguu,	CUGgcaaguu,	GCAguaagau,
GCGguggaaa,	UGCguccagc,	AAAguggagu,	CGUgugagcc,	AGAguacugu,	CAGguauagc,
UACguaagga,	AAGgucuuua,	AAGguggucu,	GGGguaaaau,	UCAgugagga,	AGAguacguu,

GAGgucguca,	UAGguuugau,	CAUguaaacc,	AAGguggcac,	CAGguagaug,	AACguaaaag,
UAGgucucug,	AUAguaaggug,	UAGgcaagag,	UAGgcacggc,	AAGgucuuca,	CCAguaugcu,
CAAgugaguu,	CAGgucucua,	CAGguuacau,	GGAgugagca,	AGAguacgca,	CUGguguugg,
AAGguacuca,	CUAguaaggg,	AGAguaaaaag,	AAGguaacga,	CUGguccecg,	UAAguauaggg,
GAGgucgagc,	UUGguauaua,	AAAgucaagg,	AAGgucuagg,	CGAguaagguc,	AGGguucguu,
GAGgcaggcc,	CUAguaauac,	ACGguaugug,	UAGgugguuc,	AGAguaauaac,	UUGgugcguc,
ACCguuauuc,	CCAgugauga,	GAAguaugca,	GAAguauggc,	CCGguaaggac,	AAUguaagca,
AGAguaauug,	AGGguugguu,	GUGguaaggag,	AAGgcaguuu,	CAAguaagcc,	CUGgcaagua,
CAGgcaugau,	AGGguaauug,	GGGguaaccu,	AAAguaacua,	UAGgucugcc,	ACGguaugaa,
AGUguauggg,	UGGguuggca,	UAGguaaacu,	AGAgugggua,	AGAguaauug,	AGUguaggaa,
CUUguacgua,	GAUgugagau,	CAGgcagcca,	AAGgucacug,	AAGgucugac,	UAGguuccuu,
CUGgugcuuu,	UGAguuggug,	UUGgugggau,	UGAguagguu,	UCGgugaggu,	AAAguaaaga,
AAGgcaaguc,	CGGguaaagc,	AAAguuaguu,	UUAguaagca,	GAGgucacau,	UAAgugguau,
UAGgugcuuu,	GGAguaaggca,	UGAguaagga,	CAGguggagc,	GAUguagaag,	AAUgccugcc,
AUGguaaggc,	UGGguaauau,	CUGguaccuc,	CACgugagcc,	UGAguuugug,	CCGguagugu,
AAAgugacaa,	GAAguggguu,	CAGgugcagc,	GAGgugggcc,	UAUgugcguc,	GGGguacugg,
CUGguagguu,	UUGgcauguu,	AAUguaauac,	UAGgccggug,	AGAgucagua,	UAAguaaauc,
CAGguuccuc,	UAGguacgau,	AGAguuagug,	GCAGuaagug,	AGGgugguag,	GGAguaaugu,
GAUguaaguc,	CCAguuucgu,	AAGguucggg,	AUGguggagu,	AAGguaccgg,	GAAgugcgaa,
UGGgucaguu,	AAGguguaga,	UGGguaggcc,	CCAgugaguc,	AAGgucacuu,	AGCgugaggc,
UCCgugguaa,	AGAguacuua,	GGGgucagau,	AAGguggacc,	AGAgugagcg,	AGAgucagau,
UAAguauuac,	AGAguaauuuc,	AGAguucagc,	AUGgugaagu,	UAGgugaucc,	GGAguaagau,
UAGguacca,	AGAguugguc,	GAAgugagac,	AUCguagguu,	GAGguacgcu,	ACGguaaggg,
CAGgcauguc,	UUAguaagau,	UGAguagguu,	AGGguacgaa,	ACGguauguu,	AGGguacugu,
UUGguaugga,	UAAguaacug,	GCGgucagcc,	UUUgugaguc,	GUGgucagug,	CUGgucugua,
GAGguucuuu,	AUGguacuga,	AAUgugcuuu,	AGGguggcgu,	CCGgcaggaa,	CAUguggguc,
UUGguuuugu,	CAGguucugu,	ACGguaagcg,	CUGgucagua,	UCAguaggcu,	UGAguaggac,
CAGguuuuuu,	GAGguguccc,	AGGguggguu,	GUGgugagac,	CACguaggga,	GUGguauuuu,
GAGauauccu,	AAGgugaaca,	UAAguagggc,	CUGgugcggg,	CUGgucaaua,	AGAguaaaaa,
AAGgugcagu,	CGGguaagca,	AAAgugagcc,	AUGguaauca,	GCAGuacgug,	AUGguacaug,
AAGguuaaga,	CGGguaaaug,	GAGguucgca,	GAGgcucugg,	AUGgugggac,	AACgugguag,
AAGgugauag,	GGGguuugca,	CAUguaaggg,	UCAguugagu,	AAAgugcggc,	AGAgugagcc,
AUGgcaagaa,	ACAguaaggu,	AAGgucucua,	GUGguaaaaa,	AAAguaaggug,	UAGgugcacu,
GUCgugguau,	CAGguauagg,	UGAgugagag,	ACUgugagcc,	AUCguuaguu,	UUUguacca,
UGGgugagau,	AGAgugagaa,	AGAguaagggg,	AGGgcaagua,	CGGgucagua,	UUGguaugcc,
CGGguuagau,	GGGgugaagu,	CCCgugugaa,	GCAGuuugga,	UGCguaagac,	AGAgucugua,
CACgugagca,	AGGguaaaaag,	CAGgcugggu,	GAAgucuuca,	AAGgcaaaaa,	GUAguaaaua,
CUAgugagag,	GAAGuuucug,	CCUguacgua,	GAGgugcgcg,	AAGguguuaa,	CCAguauguu,
CCGgucagcu,	AUGguuccug,	CAAguaaaau,	AGAguagguu,	AUGgugggca,	GGAguaagac,
AGGgucacga,	UAGgugauau,	GAAguaaguc,	CGGguaagau,	CAAguagcua,	UGAguaaaau,

GUCguacgug, AUGguacgua, CAGgucucgg, GAGgcauguc, AGAgugggau, GUGguuagag,
 UGGgugguga, AAGguuaaac, CUUguuagcu, AAAGuaggaa, UAGguuguau, AGGgugcgcc,
 AAGgugggcu, UAAGuauaug, AAGguaacgu, AUGguggggc, CAAGuacacg, GGCguaagug,
 AUAGuaggac, AGAgugaggu, UUUguaaaaa, GAAGuuugua, CUAGuaaacu, AAGguuuuuu,
 GAGgugcggu, UAGgcgagua, ACCgugagua, CAGgucuccga, AUGguacugg, UGAguucagu,
 AAUguguggu, UCCguugguu, CAGgucagag, CAGgucuccua, UAGguagacu, CAAGuaaagg,
 GAGgugugcg, GAAGcugccc, CGAGuacgug, CGGguaggua, UUGguauuga, AUUguaugau,
 UUGguaugaa, GAGgugguca, GCUguaugaa, CAGguguugc, CAGguaaaac, AUAGuaaggu,
 CUGguuagag, AGCgugugag, AAGguuaacu, CACgugagua, AGGgucagua, GAGguauaau,
 CAGguuuuuu, AGGguggacu, AUUguaaauuc, UUUguggguu, AUGguacgug, AAGguguucc,
 CAGgugacgc, GAGguacuua, ACAguucagu, GAGgucacgg, CAAGuaaggc, AAGguuuggg,
 AAAGugggcu, GCGguucuug, GAGguggagc, UGAgucagug, CAGgucaagg, AGUguaagcu,
 GAGgcagaaa, AAGgucacac, GAAGuagguu, GUCguaaguu, AGAguaugca, CCUgugcaaa,
 ACGgugaaaa, CAGguacgaa, CAUgugagga, AGCgugagua, GGUguguagg, AACgugagcu,
 GAGgugaacu, AGAguucagu, AACgugugua, CAGguugugg, AAGguacuag, UCAgugaaaa,
 AAUgucuggu, ACGguaaaau, CUGguguaag, GAGgugcgaa, AGGguuucuc, CAGguagccc,
 AUUguauugg, AUGguacuua, GAGgcccgc, UCGguaagac, CGGgcuguag, UAUgugugug,
 UAGguagaaa, GUGgucauuu, UAGgugaaag, ACUguaauuc, GCAguacagg, UCGgugaguc,
 UAUguaggga, AUGguauguc, GUGgugugug, CUGgugaccu, AAUgugaaua, UAGgucucac,
 GAGguuuuug, UGAguaggcu, CGGgcacgua, GCAguaaaaa, CCGgugagag, UAGguugguc,
 CCGgugagcc, AAGguuguca, CUGguauuuu, GGGguauggg, AAAGucagua, UUUguaugua,
 UAAGuacugc, CAGguacca, GAAGuucaga, AUGgugcggu, GUGgugaggu, UGAguaagcc,
 UAUguaaggg, GUGguggaaa, GAGgugauug, GGAguuuugua, AAGgucacga, GUGguagagg,
 UAAGuaauuc, 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 сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AUU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта

[illegible]

[illegible]

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 AGA_guaaggg.

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 формул (I), (III) или (V), 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, pPTB, 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, Ugr и YB1.

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

В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает белок, например, белок, ассоциированный с snRNA. В

некоторых вариантах осуществления белок предусматривает SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 и P54/SFRS11. В некоторых вариантах осуществления компонент комплекса, обеспечивающего сплайсинг, предусматривает вспомогательный фактор snRNA U2 (например, U2AF65, U2AF35), Urf/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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 посредством известного в данной области техники способа, например qPCR. В одном варианте осуществления соединение формул (I), (III) или (V) 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 посредством 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V). 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V), 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), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома из внеузловых клеток-натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита и анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одного или нескольких лейкозов/лимфом, описанных выше; и

множественную миелому (ММ)), 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения неврологического заболевания, нарушения или состояния. Неврологическое заболевание, нарушение или состояние могут предусматривать нейродегенеративное заболевание, психическое расстройство или скелетно-мышечное заболевание. Неврологическое заболевание дополнительно может включать болезнь экспансии повторов, например, которая может характеризоваться экспансией последовательности нуклеиновой кислоты в геноме. Например, болезнь экспансии повторов включает миотоническую дистрофию, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь экспансии тринуклеотидных повторов или нарушение, связанное с полиглутаминовым повтором (например, атаксия, синдром ломкой X-хромосомы). В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает болезнь экспансии повторов, например болезнь Хантингтона. Дополнительные неврологические заболевания, нарушения и состояния включают болезнь Альцгеймера, хорею Хантингтона, прионное заболевание (например, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, куру или скрепи), задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение 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 афазия, 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 Александра, болезнь Альперса, болезнь Краббе, нейроборрелиоз, нейросифилис, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, болезнь Баттена, синдром Коккейна, синдром Кирнса-Сейра, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера и другие трансмиссивные 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. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание предусматривает спинальную мышечную атрофию. 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 формул (I), (III) или (V) 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-нефropатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром

Бехчета, инфекционный колит, неуточненный колит, интерстициальный цистит, волчанку (например, системную красную волчанку, дискоидную волчанку, волчанку, индуцированную лекарственным средством, неонатальную волчанку), смешанное заболевание соединительной ткани, ограниченную склеродермию, рассеянный склероз, тяжелую миастению, нарколепсию, нейромитонию, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, рецидивирующий полихондрит, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, васкулит, витилиго, нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопениею 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 формул (I), (III) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, нарушения или состояния. Сердечно-сосудистое заболевание, нарушение или состояние может включать состояние, связанное с сердечной или сосудистой системой, как, например, артерии, вены или кровь. Иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания, нарушения или состояния включают ангину, виды аритмии (атриальную, или вентрикулярную, или обе), сердечную недостаточность, артериосклероз, атерому, атеросклероз, гипертрофию сердца, аневризму сердца или сосудов, дисфункцию кардиомиоцитов, обструктивную болезнь сонной артерии, повреждение эндотелия после РТСА (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), гипертензию, включающую эссенциальную гипертензию, легочную гипертензию и вторичную гипертензию (реноваскулярную гипертензию, хронический гломерулонефрит), инфаркт миокарда, ишемию миокарда, периферическую обструктивную артериопатию нижней конечности, органа или ткани; окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани, рестеноз, инсульт, тромбоз, транзиторную ишемическую атаку (TIA), окклюзию сосуда, васкулит и сужение сосудов. Все типы сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники,

рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой метаболическое нарушение. В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (III) или (V) 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 лейкодиistroфию. 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) обеспечивает повышение экспрессии генного локуса, характеризующегося гаплонедостаточностью. В одном варианте осуществления соединение формул (I), (III) или (V) обеспечивает повышение экспрессии одного или обоих аллелей в генном локусе, характеризующемся гаплонедостаточностью. Иллюстративные заболевания, нарушения и состояния, связанные с гаплонедостаточностью, включают синдром Робинова, кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, болезнь Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сириса 2, синдром делеции 1p35 хромосомы, спиноцеребеллярную атаксию 47, глухоту, судорожные припадки, дистонию 9, синдром дефицита GLUT1 1 типа, синдром дефицита GLUT1 2 типа, криогидроцитоз со стоматиновой недостаточностью, базальноклеточную карциному, синдром базальноклеточного невуса, медуллобластому, соматические злокачественные новообразования головного мозга, макулярную дегенерацию, палочко-колбочковую дистрофию, болезнь Дежерина-Сотта, гипомиелинизирующую полиневропатию, синдром Руси-Леви, глаукому, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дефицит гормонов гипофиза, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром подколенного птеригия, синдром Ван дер Вуда, синдром Лойеса-Дитца, синдром Скрабана-Дирдорфа, эритроцитоз, синдром мегалоцефалия-полимикририя-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 неполипозный колоректальный рак, нарушение умственного развития с дисморфными чертами лица и аномальным поведением, синдром гиперстимуляции яичников, шизофрению, синдром Диаса-Логана, преждевременную овариальную недостаточность, ДОФА-зависимую дистонию вследствие недостаточности сепиаптеринредуктазы, синдром Бек-Фарнера, синдром

делеции 2p12-p11.2 хромосомы, нейропатию, спастическую параплегию, наследственный миоклонический колоректальный рак у взрослых, гипотиреоз, синдром Куллера-Джонса, голопрозэнцефалию, миелокатексис, синдром WHIM, синдром Моват-Вилсона, умственную отсталость, нарушение умственного развития, нарушение аутического спектра, эпилепсию, эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, боли, вызванные мигренью, задержку умственного развития (например, нарушение, обусловленное мутацией в гене SETD5, например синдром умственная отсталость-лицевой дисморфизм, нарушение аутического спектра), нарушение, обусловленное мутацией в GATA2 (например, дефицитом GATA2; гаплонедостаточностью GATA2; синдром Эмбергера; моноцитомению и комплекс *Mycobacterium avium*/дефицит дендритных клеток, моноцитов, В- и NK-лимфоцитов; наследственный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз) и фебрильные судороги.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, например, с остаточной функцией. В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) может обеспечивать повышение экспрессии мишени (например, гена), связанной с аутосомно-рецессивным заболеванием с остаточной функцией. Иллюстративные аутосомно-рецессивные заболевания с остаточной функцией включают атаксию Фридрейха, болезнь Штаргардта, синдром Ашера, хороидеремию, синдром ломкой X-хромосомы, ахроматопию 3, синдром Гурлера, гемофилию В, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Гоше, X-сцепленный ретиносхизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (болезнь Санфилиппо В), дефицит DDC, буллезную эпидермолизную дистрофию, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию и одонтохондродисплазию.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутосомно-доминантное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V) 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 формул (I), (III) или (V), 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 ($\text{TMS}=0,00$ 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, $\text{Ø}4,6\times50$ 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, $\text{Ø}4,6\times50$ 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 на Waters-2545 или Shimadzu с применением колонки: X-Select CSH C18 OBD (130 Å , 5 мкм, 30 мм x 150 мм), XBridge Prep OBD C18 (30×150 мм, 5 мкм), XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19 мм x 150 мм) или YMC-Actus Triart C18 (30×150 мм, 5 мкм).

Условие 1. Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент 1:10% В до 40% 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.

Общие схемы синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением протокола синтеза, проиллюстрированного ниже на схемах А и В.

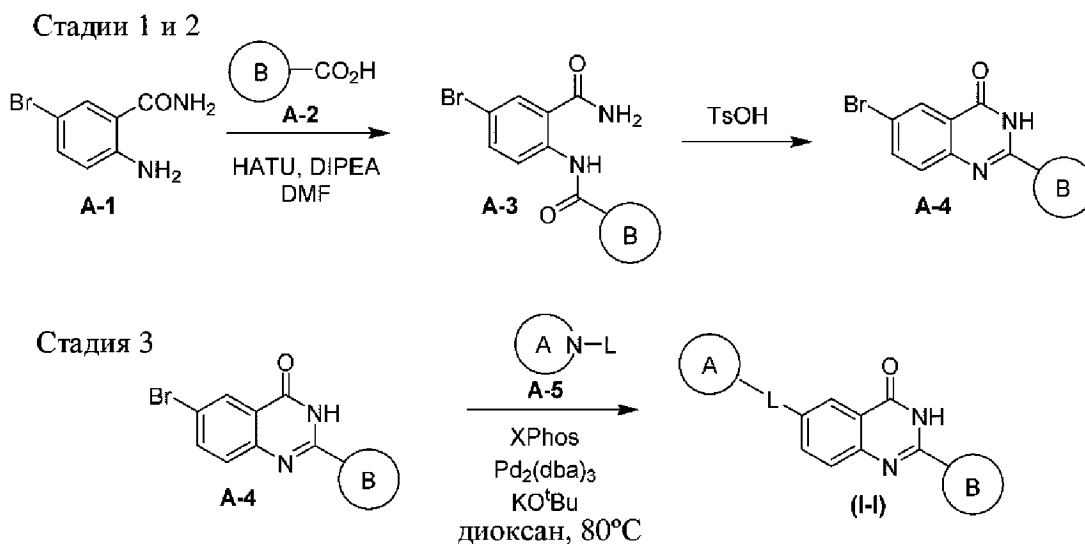


Схема А. Иллюстративный способ получения иллюстративного соединения формулы (I); где А, В и L являются такими, как определено в данном документе.

Иллюстративный способ получения соединения формулы (I-I) представлен на схеме А. На данной схеме А-3 получают на стадии 1 посредством инкубирования А-1 с А-2 в присутствии гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурония (HATU) или подобного средства для реакции сочетания, диизопропилэтиламина (DIPEA) и диметилформамида (DMF). Подходящие альтернативы DIPEA и DMF также можно применять в реакции. На стадии 2 А-3 подвергают циклизации посредством обработки тозилловой кислотой или подобной альтернативой с целью получения А4.

Далее на стадии 3 А-4 вводят в реакцию сочетания с А-5 с получением соединения формулы (I-I). Данную реакцию сочетания можно осуществлять в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos и KO^tBu или подобного реагента. Можно применять альтернативные $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ катализаторы, такие как любой подходящий палладиевый катализатор. Аналогично другие лиганды, подобные XPhos, можно использовать в реакции стадии 3. Реакцию стадии 3 проводят в диоксане или подобном растворителе и реакционную смесь нагревают до 80°C или температуры, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I-I). Каждый исходный материал и/или промежуточное соединение на схеме А можно подвергать реакции введения защитной группы и реакции удаления защитной группы с применением стандартных способов с использованием защитных групп. Кроме того, очистку и определение характеристик каждого промежуточного соединения, а также конечного соединения формулы (I) можно проводить посредством любой утвержденной процедуры.

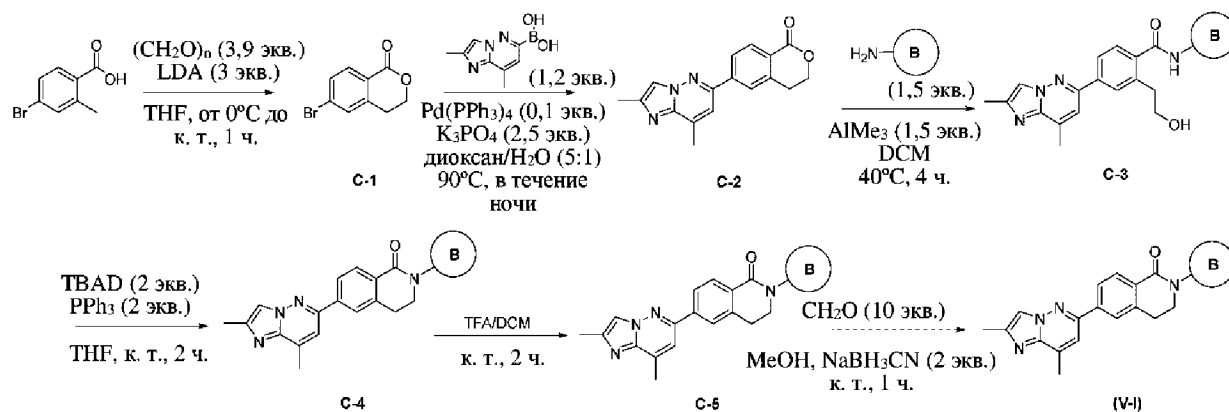


Схема С. Иллюстративный способ получения иллюстративного соединения формулы (V-I); где В является таким, как определено в данном документе.

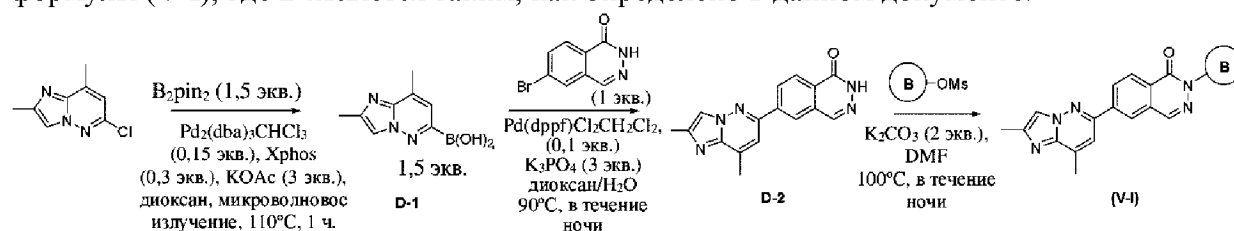


Схема D. Иллюстративный способ получения иллюстративного соединения формулы (V-I); где В является таким, как определено в данном документе.

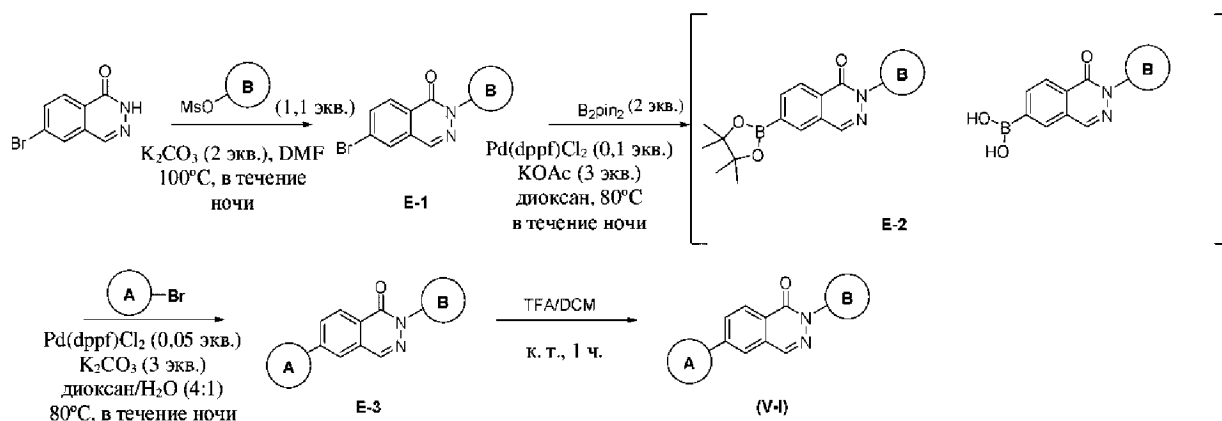


Схема E. Иллюстративный способ получения иллюстративного соединения формулы (V-I); где каждый из А и В является таким, как определено в данном документе. Последняя стадия данной схемы включает удаление кислотолабильной защитной группы азота при необходимости (например, Boc).

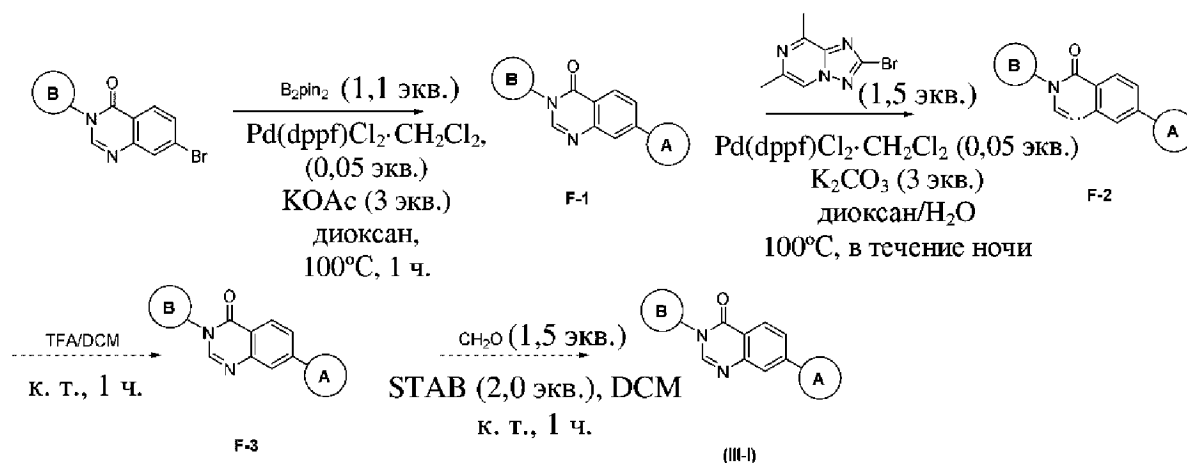


Схема F. Иллюстративный способ получения иллюстративного соединения формулы (III-I); где каждый из А и В является таким, как определено в данном документе. Последние стадии данной схемы включают удаление кислотолabileй защитной группы азота, при необходимости (например, Вос), и необязательное метилирование.

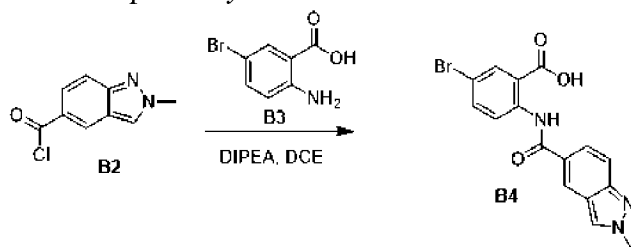
Пример 1. Синтез соединения 108

Синтез промежуточного соединения B2



Смесь 2-метил-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (B1; 230 мг, 1,3 ммоль) в тионилхлориде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем по каплям добавляли дополнительное количество тионилхлорида (2 мл) с последующим добавлением одной капли DMF и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Полученный раствор охлаждали и концентрировали и добавляли толуол (3 мл). Полученную суспензию концентрировали до сухого состояния и затем совместно выпаривали с толуолом еще два раза с получением 2-метил-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (B2; 254 мг, 1,3 ммоль), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

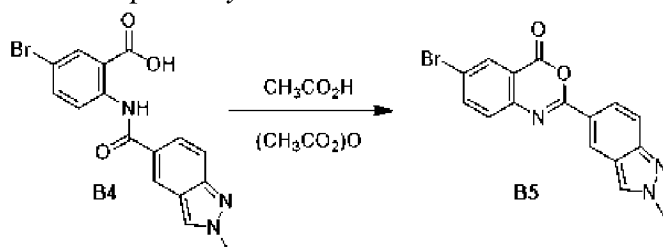
Синтез промежуточного соединения B4



2-Амино-5-бромбензойную кислоту (B3; 279 мг, 1,3 ммоль) добавляли к метил-2Н-индазол-6-карбонилхлориду (B2; 254 мг, 1,3 ммоль) в дихлорэтано (13 мл) при 0°C с последующим добавлением диизопропилэтиламина (250 мкл, 1,43 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. и затем концентрировали с получением 5-бром-2-(2-метил-2Н-индазол-5-

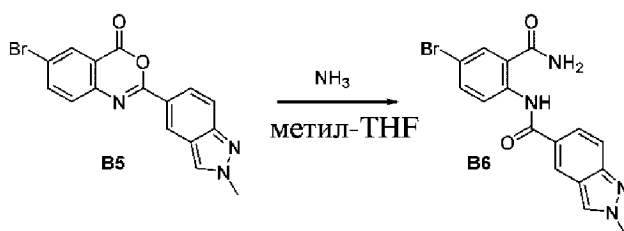
карбоксамидо)бензойной кислоты (B4), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 374,0 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B5



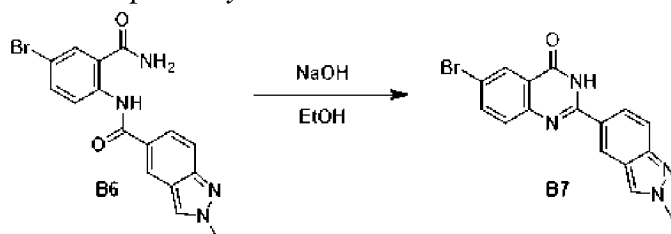
5-Бром-2-(2-метил-2H-индазол-5-карбоксамидо)бензойную кислоту (B4) добавляли к смеси уксусной кислоты (1,5 мл) и уксусного ангидрида (1,5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 3 ч., затем выливали на лед. Полученный осадок собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали с получением 6-бром-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4H-бензо[d][1,3]оксазин-4-она (B5; 380 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 355,8 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,67 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=8,7 Гц), 8,04 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,21 (3H, s).

Синтез промежуточного соединения B6



Суспензию 6-бром-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4H-бензо[d][1,3]оксазин-4-она (B5; 200 мг, 0,56 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) охлаждали на ледяной бане и аммиак барботировали через смесь в течение 5 минут. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением N-(4-бром-2-карбамоилфенил)-2-метил-2H-индазол-5-карбоксамида (B6), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, масса/заряд): 373,0 [M+H]⁺.

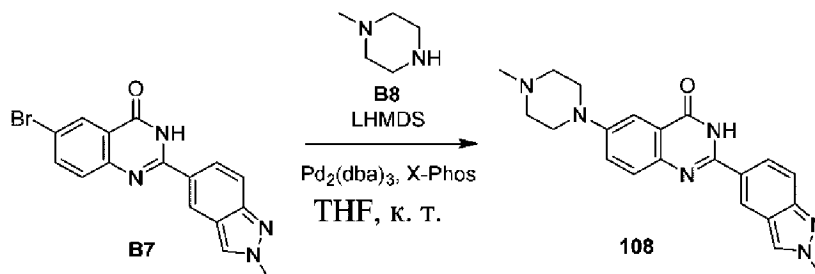
Синтез промежуточного соединения B7



Добавляли 2 н. раствор гидроксида натрия (2,3 мл, 4,6 ммоль) к суспензии N-(4-бром-2-карбамоилфенил)-2-метил-2H-индазол-5-карбоксамида (B6; 190 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (11,2 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом и подкисляли с помощью 6 н. HCl для достижения значения pH, равного 6. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и высушивали с получением

6-бром-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (B7; 165 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 354,9 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 12,66 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,96 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,69 (2H, t, J=8,6 Гц), 4,20 (3H, s).

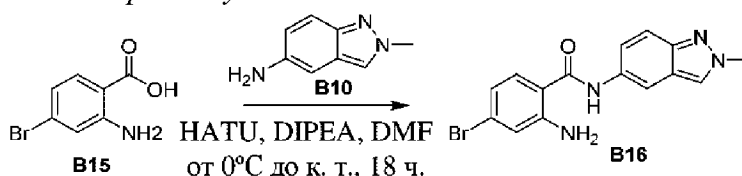
Синтез соединения 108



Смесь 6-бром-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (B7; 75 мг, 0,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19,3 мг, 0,021 ммоль) и X-Phos (20,1 мг, 0,042 ммоль) вакуумировали и продували аргоном три раза. Затем добавляли безводный тетрагидрофуран (10,5 мл) и аргон барботировали через суспензию в течение 5 минут. Затем добавляли N-метилпиперазин (B8) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., после чего по каплям добавляли LiHMDS (1 М в тетрагидрофуране; 1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., и затем охлаждали до 0°C и гасили водой. Регулировали значение pH до 7 с помощью 1 н. раствора HCl и смесь концентрировали. Водную фазу экстрагировали три раза дихлорметаном и затем концентрировали до сухого состояния. Полученное твердое вещество перемешивали в смеси дихлорметан/метанол (9/1; 20 мл), фильтровали и дополнительно ополаскивали смесью дихлорметан/метанол (9/1). Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане (15-30%). Полученный материал перемешивали в этилацетате (5 мл), фильтровали и ополаскивали холодным этилацетатом с получением 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 108; 22 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 8,41 (2H, s), 8,00 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,71-7,75 (2H, m), 7,61-7,63 (2H, m), 4,26 (3H, s), 3,43 (4H, s), 2,88 (4H, s), 2,54 (3H, s). Примечание: сигнал, соответствующий атому водорода амид-NH, заменен на таковой, соответствующий остаточной воде из CH₃OH-d₄.

Пример 2. Синтез соединения 152

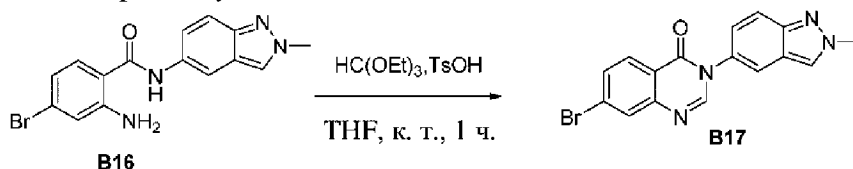
Синтез промежуточного соединения B16



Диизопропилэтиламин (1,6 мл, 9 ммоль) и HATU (1,37 г, 3,6 ммоль) последовательно добавляли к раствору 2-амино-4-бромбензойной кислоты (B15; 650 мг, 3 ммоль) и 2-метил-2Н-индазол-5-амин (B10; 465 мг, 3,2 ммоль) в диметилформамиде (14

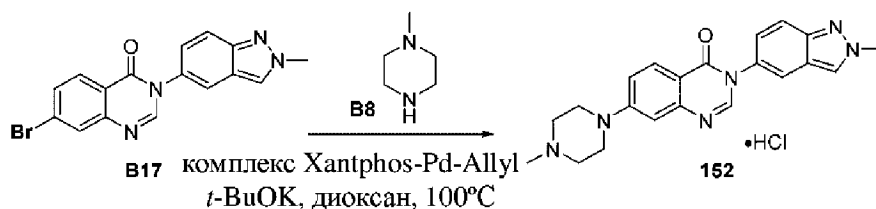
мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Этилацетат (100 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) добавляли к смеси и органический слой разделяли и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-4-бром-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензамида (B16; 1,1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 345,0 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B17



Триэтилортоформиат (4,38 г, 29,6 ммоль) и тозилую кислоту (60 мг, 0,3 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензамида (B16; 1 г, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли этилацетат (50 мл) и смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она (B17; 0,87 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 355,0 [M+H]⁺.

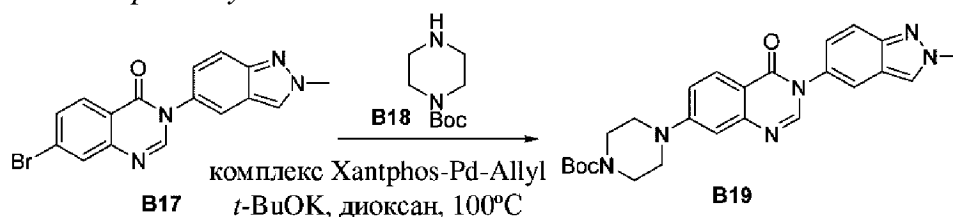
Синтез соединения 152



Смесь 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она (B17; 100 мг, 0,28 ммоль), 1-метилпиперазина (B8; 84 мг, 0,85 ммоль), комплекса Xantphos-Pd-Allyl (21 мг, 0,03 ммоль) и трет-бутоксид калия (47 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе HCl (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 152; 25 мг) в виде соли HCl. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 9,35 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,95 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,74 (1H, s), 7,42 (2H, t, J=7,4 Гц), 7,15 (1H, s), 5,05 (5H, m), 3,68 (2H, d, J=12,3 Гц), 3,46 (2H, t, J=13,2 Гц), 3,29 (2H, m), 2,98 (3H, s).

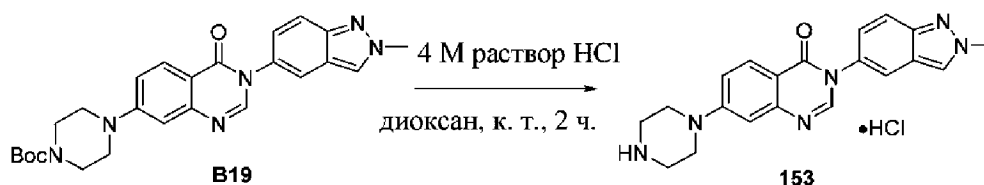
Пример 3. Синтез соединения 153

Синтез промежуточного соединения B19



Смесь 7-бром-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (B17 из примера 3; 100 мг, 0,28 ммоль), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (B18; 157 мг, 0,85 ммоль), комплекса Xantphos-Pd-Allyl (21 мг, 0,03 ммоль) и трет-бутоксид калия (47 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B19; 110 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES, масса/заряд): 461,3 [M+H]⁺.

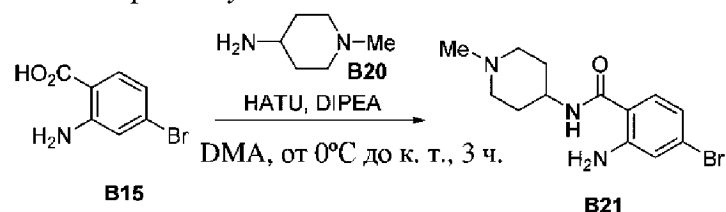
Синтез соединения 153



Смесь *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B19; 110 мг, 0,31 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе HCl (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 153; 34 мг) в виде соли HCl. LCMS (ES, масса/заряд): 361,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,94-8,99 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,83 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,28 (2H, t, J=8,9 Гц), 7,11 (1H, s), 4,20 (3H, s), 3,63 (4H, s), 3,24 (4H, s).

Пример 4. Синтез соединения 156

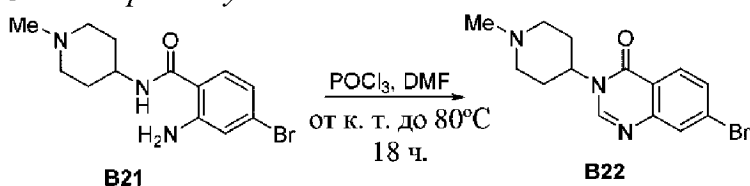
Синтез промежуточного соединения B21



Смесь 2-амино-4-бромбензойной кислоты (B15; 200 мг, 0,93 ммоль) и 4-амино-1-метилпиперидина (B20; 120 мг, 1,05 ммоль) в диметилацетамиде (4,6 мл) охлаждали до

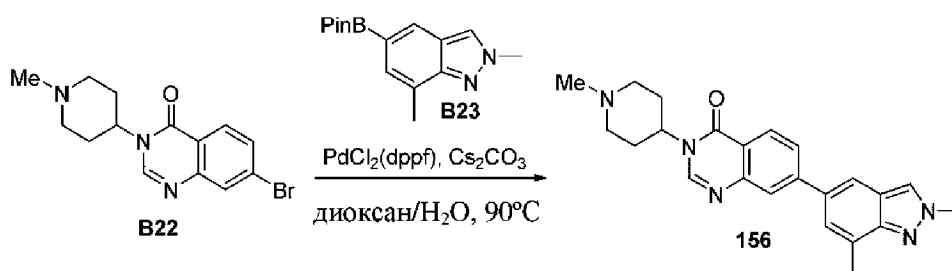
0°C. Затем по каплям добавляли диизопропилэтиламин (500 мкл, 2,86 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (388 мг, 1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли этилацетат (25 мл) и смесь промывали насыщенный водным раствором хлорида аммония (25 мл) с последующим промыванием насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-4-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (B21; 199 мг, 0,64 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 312,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B22



Фосфорилхлорид (0,85 мл, 6,29 ммоль) добавляли к диметилформамиду (0,48 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляли 2-амино-4-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (B21; 65 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и затем нагревали до 80°C в течение ночи. Затем смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Водный слой промывали этилацетатом (3×15 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 7-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (B22; 55 мг, 0,17 ммоль) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 322,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 156

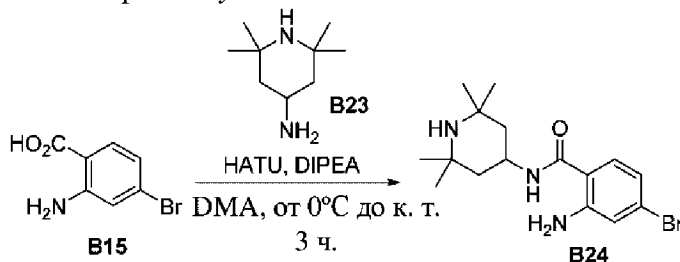


Смесь 7-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (B22; 55 мг, 0,15 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 51 мг, 0,16 ммоль), PdCl₂(dppf) (14 мг, 0,015 ммоль) и Cs₂CO₃ (111 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,2 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь растворяли в диметилформамиде и фильтровали через целит с применением диметилформамида в качестве элюента. Фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли 1 М водным раствором HCl (20 мл) и промывали дихлорметаном (3×15 мл). Водный слой фильтровали под вакуумом и нейтрализовали карбонатом натрия и полученную суспензию экстрагировали

дихлорметаном (3×15 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 7-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 156; 53 мг, 0,14 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 8,40 (1H, s), 8,28 (2H, s), 7,91 (3H, s), 7,47 (1H, s), 4,75 (1H, m) 4,25 (3H, s), 3,07 (2H, d, J=11,7 Гц), 2,64 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,27 (2H, t, J=12,3 Гц), 2,16 (2H, d, J=15,0 Гц), 1,97 (2H, d, J=11,8 Гц).

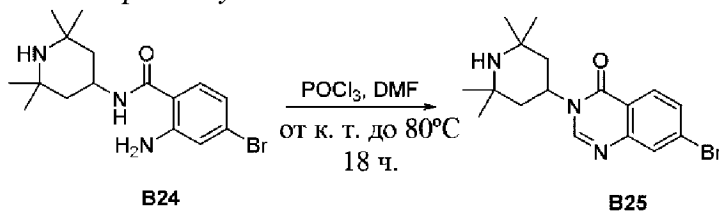
Пример 5. Синтез соединения 157

Синтез промежуточного соединения B24



Смесь 2-амино-4-бромбензойной кислоты (B15; 100 мг, 0,46 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амин (B23; 80 мг, 0,51 ммоль) в диметилацетамиде (2,3 мл) охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли диизопропилэтиламин (250 мкл, 1,43 ммоль) с последующим добавлением HATU (194 мг, 0,51 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. и затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) с последующим промыванием насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-4-бром-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)бензамида (B24; 153 мг, 0,43 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 354,1 [M+H]⁺.

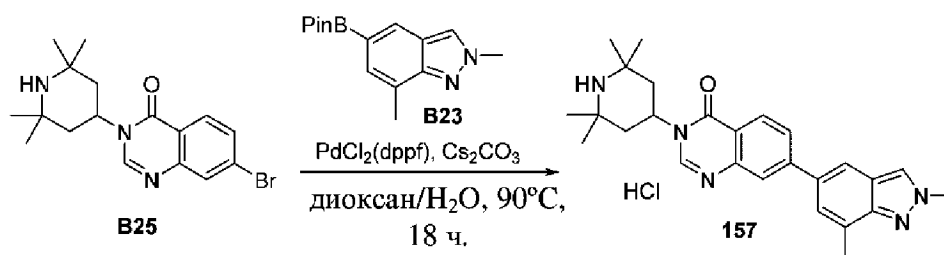
Синтез промежуточного соединения B25



Фосфорилхлорид (0,86 мл, 6,37 ммоль) добавляли к диметилформамиду (0,53 мл) в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли 2-амино-4-бром-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)бензамид (B24; 69 мг, 0,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут и затем нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Водный слой промывали этилацетатом (3×15 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in*

васию с получением 7-бром-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (B25; 60 мг, 0,165 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 364,1 $[M+H]^+$.

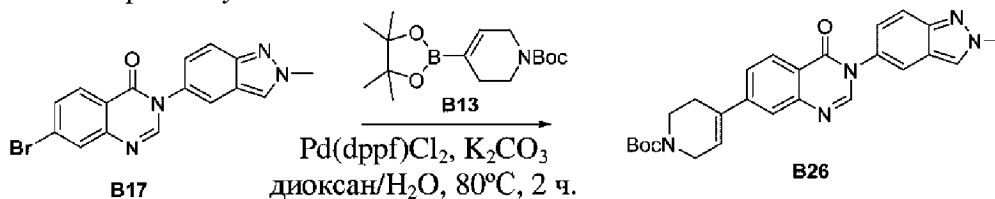
Синтез соединения 157



Смесь 7-бром-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (B25; 60 мг, 0,17 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 50 мг, 0,18 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (14 мг, 0,017 ммоль) и карбоната цезия (110 мг, 0,34 ммоль) в диоксане (2,2 мл) и H_2O (0,2 мл) нагревали до $90^\circ C$ в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали через целит с применением этилацетата в качестве элюента и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C18 с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе HCl (с применением градиента от 5 до 70% ацетонитрила). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением гидрохлорида 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 157; 19 мг, 0,041 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 430,3 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (CH_3OH-d_4 , 400 МГц): δ 9,26 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,04-8,06 (2H, m), 7,99 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,65 (1H, s), 5,31 (1H, s), 4,34 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,65 (1H, s), 2,46 (2H, t, $J=13,0$ Гц), 2,21 (2H, d, $J=13,3$ Гц), 1,65 (6H, s), 1,59 (6H, s).

Пример 6. Синтез соединения 158

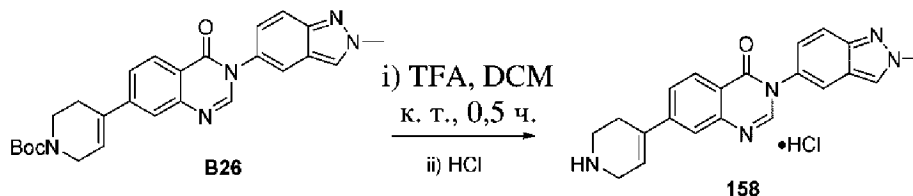
Синтез промежуточного соединения B26



Смесь 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она (B17 из примера 3; 300 мг, 0,85 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (B13; 261 мг, 0,85 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг, 0,09 ммоль) и карбоната калия (350 мг, 2,54 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) нагревали до $80^\circ C$ в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

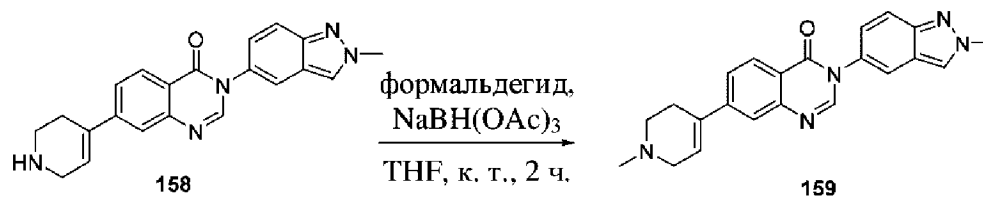
Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане (от 0 до 10%) с получением *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (B26; 260 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 458,2 [M+H]⁺.

Синтез соединения 158



Трифторуксусную кислоту (3 мл, 39 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (В26; 92 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе HCl (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 158; 33 мг) в виде соли HCl. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 358,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 9,02 (2H, s), 8,49 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, s), 7,69-7,76 (3H, m), 7,31 (1H, d, J=9,2 Гц), 6,52 (1H, s), 4,21 (3H, s), 3,36 (2H, s), 2,80 (2H, s). Примечание: сигнал, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт пиком остаточной воды из дейтерированного растворителя.

Пример 7. Синтез соединения 159

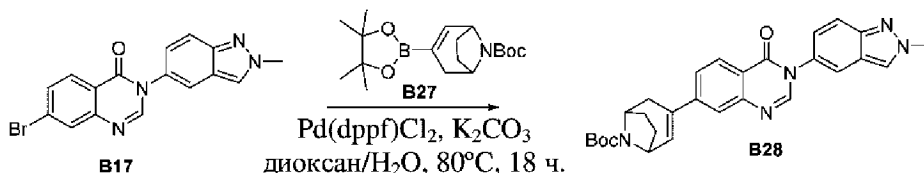


Смесь 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 158 из примера 9; 100 мг, 0,25 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 103 мг, 0,085 мл, 1,27 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия к смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане (от 1 до 10%) с получением 7-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения

159; 23 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 372,2 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (CH_3OH-d_4 : $CDCl_3$ (9:1), 400 МГц): δ_H 8,29 (2H, d, $J=3,1$ Гц), 8,24 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,69-7,79 (4H, m), 7,33 (1H, d, $J=9,1$ Гц), 6,42 (1H, s), 4,26 (3H, s), 3,23 (2H, s), 2,78 (2H, d, $J=5,9$ Гц), 2,72 (2H, s), 2,43 (3H, s).

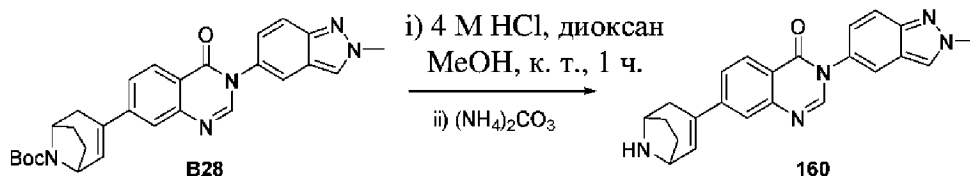
Пример 8. Синтез соединения 160

Синтез промежуточного соединения B28



Смесь 7-бром-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она (B17 из примера 3; 200 мг, 0,56 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (B27; 189 мг, 0,56 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 мг, 0,06 ммоль) и карбоната калия (234 мг, 1,69 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Затем органический слой разделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-(3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (B28; 260 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 484,2 $[M+H]^+$.

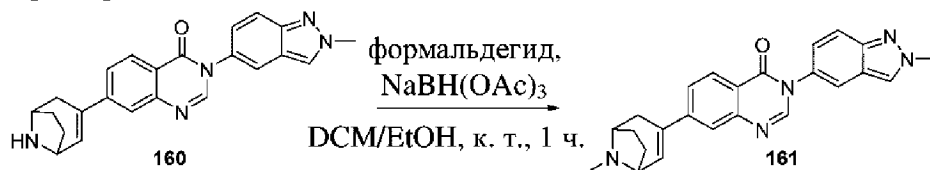
Синтез соединения 160



Добавляли 4 М HCl в диоксане (4 мл) к раствору *трет*-бутил-3-(3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (B28; 92 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением твердого вещества, которое затем растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (20 мг, 0,19 ммоль) и лиофилизировали с получением 7-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 160; 11 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 384,1 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** ($DMSO-d_6$, 400 МГц): δ_H 8,48 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=1,9$ Гц), 7,68-7,71 (3H, m), 7,30 (1H, dd, $J=9,1, 2,0$ Гц), 6,79 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 4,21 (3H, s), 4,01-4,08 (2H, m), 2,97 (1H, dd, $J=17,3, 4,4$ Гц), 2,01-2,08 (2H, m), 1,89-1,96

(1H, m), 1,71-1,77 (1H, m). Примечание: сигнал, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт пиком растворителя, соответствующим остаточному DMSO-d₅.

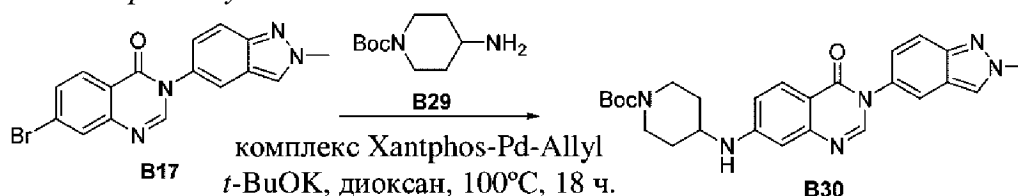
Пример 9. Синтез соединения 161



Смесь 7-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 160 из примера 11; 50 мг, 0,12 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 0,05 мл, 0,60 ммоль) в дихлорметане (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (151 мг, 0,71 ммоль) и перемешивали смесь в течение дополнительного 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе HCl (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (20 мг, 0,19 ммоль) и лиофилизировали. Затем полученное твердое вещество промывали водой (2×1 мл), фильтровали и высушивали с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 161; 14 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 398,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,49 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, s), 7,69-7,79 (3H, m), 7,30 (1H, dd, J=9,1, 1,9 Гц), 6,81 (1H, d, J=5,7 Гц), 4,27-4,30 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,07-4,17 (1H, m), 3,09-3,24 (1H, m), 2,72-2,86 (5H, m), 2,18-2,39 (2H, m), 1,93-2,00 (1H, m).

Пример 10. Синтез соединения 162

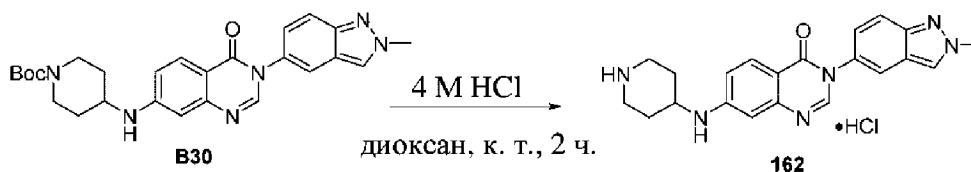
Синтез промежуточного соединения B30



Смесь 7-бром-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (B17 из примера 3; 50 мг, 0,14 ммоль), *трет*-бутил-4-аминопиперазин-1-карбоксилата (B29; 56 мг, 0,28 ммоль), комплекса Xantphos-Pd-Allyl (11 мг, 0,014 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (24 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

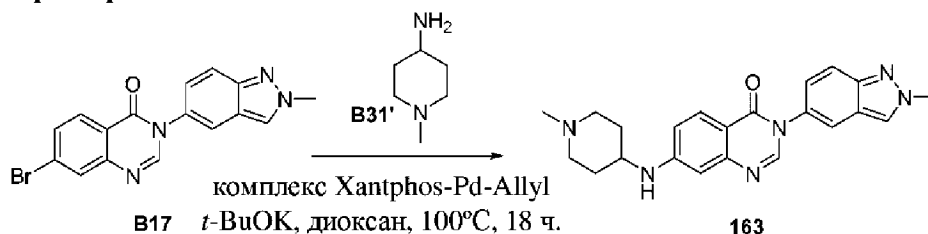
трет-бутил-4-((3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (В30; 64 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES, *масса/заряд*): 475,3 [M+H]⁺.

Синтез соединения 162



Смесь *трет*-бутил-4-((3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (В30; 64 мг, 0,14 ммоль) и 4 М НСl в диоксане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе НСl (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(пиперазин-1-иламино)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 162; 22 мг) в виде соли НСl. LCMS (ES, *масса/заряд*): 375,2 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 8,77 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,86 (2H, s), 7,76 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,33-7,36 (1H, m), 6,98-7,01 (1H, m), 6,78 (1H, s), 4,27 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,17-3,24 (2H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m). Примечание: сигналы, соответствующие атомам водорода соли НСl, заменены на таковые, соответствующие остаточной воде из CH₃OH-d₄.

Пример 11. Синтез соединения 163

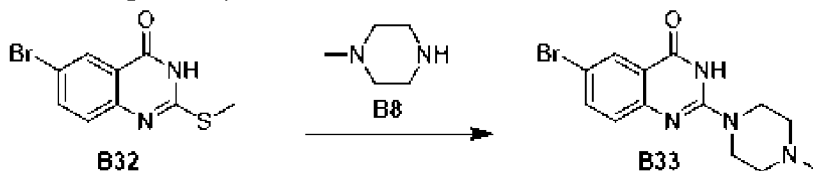


Смесь 7-бром-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (В17 из примера 3; 300 мг, 0,85 ммоль), 1-метилпиперидин-4-амин (В31'; 145 мг, 1,27 ммоль), комплекса Xantphos-Pd-Allyl (32 мг, 0,042 ммоль) и трет-бутоксид калия (142 мг, 1,27 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты (с применением градиента от 5 до 50% ацетонитрила) с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (20 мг, 0,19 ммоль) и лиофилизировали с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 163; 27 мг). LCMS (ES, *масса/заряд*): 389,2 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,45 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,79 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,24 (1H, d, J=9,2 Гц), 6,83 (1H, d,

$J=8,9$ Гц), 6,63-6,65 (2H, m), 4,20 (3H, s), 2,76 (2H, d, $J=10,6$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,08 (2H, t, $J=11,2$ Гц), 1,92 (2H, d, $J=12,3$ Гц), 1,40-1,49 (2H, m). Примечание: сигнал, соответствующий одному атому водорода, перекрыт таковым, соответствующим остаточной воде из DMSO- cd_6 .

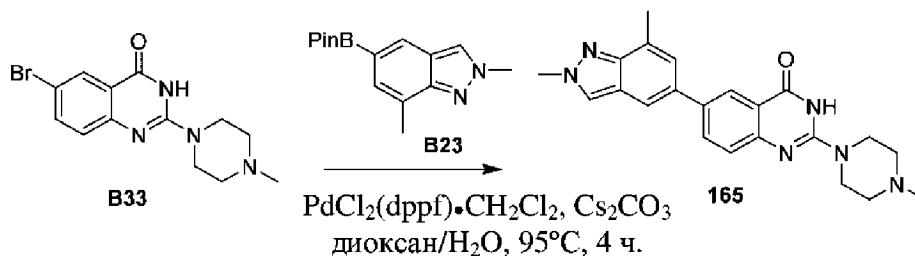
Пример 12. Синтез соединения 165

Синтез промежуточного соединения B33



Смесь 6-бром-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (B32; 114 мг, 0,42 ммоль) и N-метилпиперазина (B8; 2 мл) перемешивали при 130°C в течение 24 ч., затем охлаждали. Затем смесь суспендировали в диэтиловом эфире и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования и ополаскивали диэтиловым эфиром и затем растворяли в смеси дихлорметан/метанол и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане (1-20%) с получением 6-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (B33; 38 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 323,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 11,52 (1H, br s), 7,95 (1H, d, $J=2,3$ Гц), 7,70 (1H, dd, $J=8,7, 2,4$ Гц), 7,21 (1H, s), 3,61 (4H, s), 2,36 (4H, s), 2,19 (3H, s). Примечание: B32 получали в соответствии с процедурой, указанной в Erb. B., et al, J. Heterocyclic Chem. 2000, 37(2), 253-260.

Синтез соединения 165

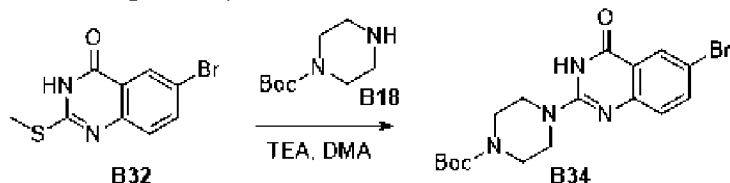


Смесь 6-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (B33; 38 мг, 0,12 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 35,2 мг, 0,13 ммоль), карбоната цезия (76 мг, 0,23 ммоль) и $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (9,6 мг, 0,01 ммоль) в диоксане (800 мкл) и воде (40 мкл) в закрытом крышкой флаконе продували аргоном в течение 10 мин. и затем перемешивали при 95°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали, добавляли диметилформамид, и смесь фильтровали через целит и ополаскивали диметилформамидом. Затем фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане (5-20%). Полученный материал суспендировали в этилацетате и перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и твердое вещество собирали путем фильтрования и ополаскивали холодным этилацетатом с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 165; 25 мг) в

виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 11,42 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,80 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,18 (3H, s), 3,62 (4H, br s), 2,56 (3H, s), 2,38 (4H, br s), 2,20 (3H, s).

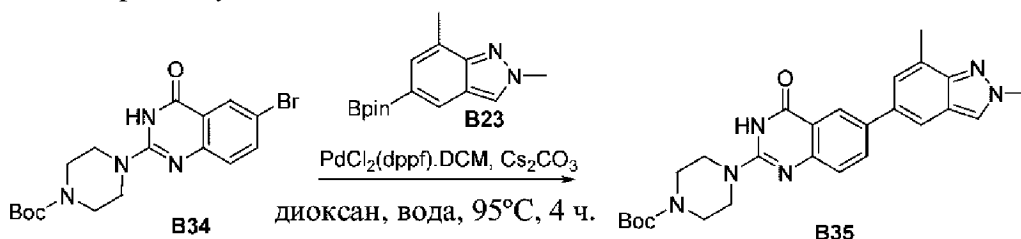
Пример 13. Синтез соединения 166

Синтез промежуточного соединения B34



tert-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (258 мг, 1,39 ммоль) и триэтиламин (0,19 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (B32 из примера 16; 188 мг, 0,64 ммоль) в диметилацетамиде (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 5 дней. Затем смесь концентрировали, суспендировали на силикагеле и очищали посредством нормально-фазовой хроматографии на колонке Redisep Gold (12 г) с элюированием метанолом (0-4%) в дихлорметане с получением *tert*-бутил-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества (B34; 78 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 409,2 [M+H]⁺.

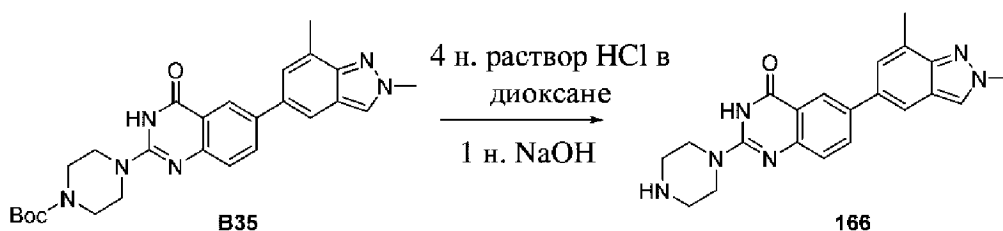
Синтез промежуточного соединения B35



Смесь *tert*-бутил-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B34; 84 мг, 0,21 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 67 мг, 0,25 ммоль), диоксана (2,1 мл), воды (0,1 мл), карбоната цезия (168 мг, 0,52 ммоль) и PdCl₂(dppf)·DCM (16,8 мг, 0,02 ммоль) продували аргоном в течение 10 мин. и затем нагревали до 95°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли диметилформамид и регулировали значение pH до 7 с применением 1 н. хлористоводородной кислоты. Затем смесь фильтровали через Celite®, ополаскивали диметилформамидом и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал суспендировали на силикагеле и очищали на колонке Redisep Gold (12 г) с элюированием метанолом (2-6%) в дихлорметане. Затем полученный материал перемешивали в этилацетате в течение 30 мин., охлаждали до 0°C и собирали путем вакуумного фильтрования. Твердое вещество ополаскивали холодным этилацетатом с получением *tert*-бутил-4-(6-(2,7-диметил-2-H-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B35; 70,7 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 11,50 (1H, s), 8,33 (1H, s),

8,17 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,81 (1H, s), 7,36-7,38 (2H, m), 4,18 (3H, s), 3,62 (4H, s), 3,14 (4H, s), 2,56 (3H, s), 1,42 (9H, s).

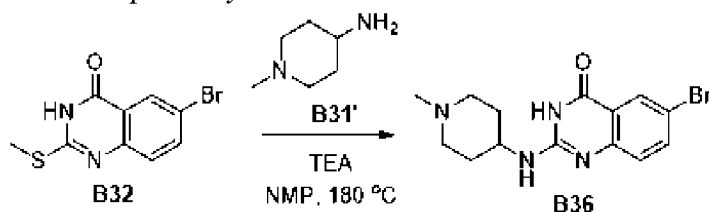
Синтез соединения 166



Хлористоводородную кислоту в диоксане (4 н., 2 мл, 78 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-4-(6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилату (B36; 68 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали до сухого состояния. Затем материал добавляли к воде и регулировали значение pH до 6 с применением 1 н. гидроксида натрия. Полученное твердое вещество перемешивали в течение 2 ч., собирали путем фильтрования, ополаскивали холодной водой и высушивали с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 166; 22 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375,2 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 8,33 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=7,2$ Гц), 7,80 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,34 (1H, m), 4,18 (3H, s), 3,58 (4H, s), 2,79 (4H, s), 2,56 (3H, s).

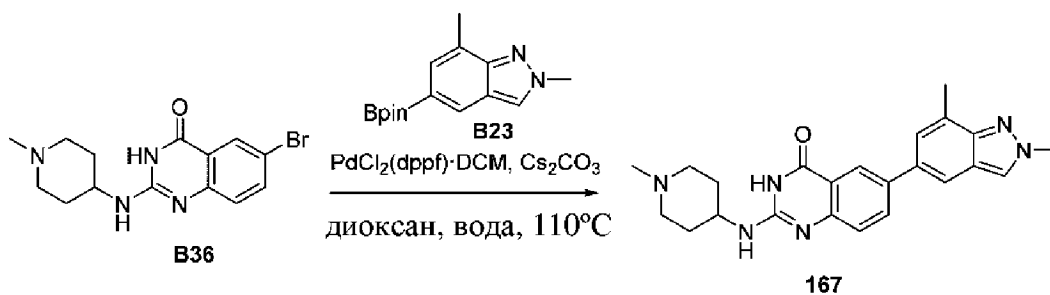
Пример 14. Синтез соединения 167

Синтез промежуточного соединения B36



Триэтиламин (0,5 мл, 0,35 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (B32 из примера 16; 240 мг, 0,89 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-амин (B31'; 0,5 мл, 0,35 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,8 мл) и полученную смесь нагревали до 180°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и собирали твердое вещество путем вакуумного фильтрования. Затем неочищенный материал высушивали и суспендировали на силикагеле и очищали посредством колоночной хроматографии на колонке Redisep (12 г) с элюированием метанолом (7,5-30%) в дихлорметане с получением (B36; 50 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 336,9 $[M+H]^+$.

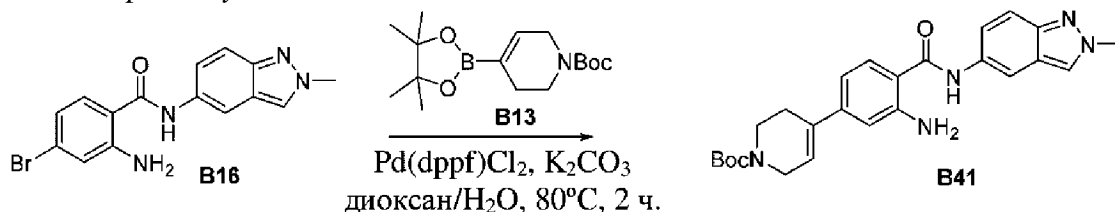
Синтез соединения 167



Аргон барботировали через суспензию 6-бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она (B36; 48 мг, 0,14 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-Н-индазола (B23; 46 мг, 0,17 ммоль), карбоната цезия (115 мг, 0,35 ммоль) и Pd(dppf)·DCM (11,5 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (1,4 мл) и воде (0,07 мл) в течение 10 мин. и затем смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли диметилформамид и регулировали значение pH смеси до 7 с применением 1 н. хлористоводородной кислоты. Суспензию фильтровали через Celite®, ополаскивали диметилформамидом и фильтрат концентрировали. Полученный материал очищали посредством хроматографии на колонке Redisep C-18 (15,5 г) с элюированием смесью 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в H₂O/0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (с применением градиента от 0 до 50% ацетонитрила). Затем отобранные фракции лиофилизировали и полученное твердое вещество добавляли к воде, нейтрализовали 1 н. раствором гидроксида натрия и собирали путем фильтрования с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она (соединения 167; 5,2 мг). LCMS (ES, масса/заряд): 403,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 10,64 (1H, s), 8,32-8,32 (1H, m), 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J=8,6, 2,3 Гц), 7,77 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,27 (1H, d, J=7,3 Гц), 4,17 (3H, s), 3,82 (1H, br s), 2,72 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,15 (2H, br s), 1,94 (2H, d, J=12,3 Гц), 1,45-1,53 (2H, m).

Пример 15. Синтез соединения 182

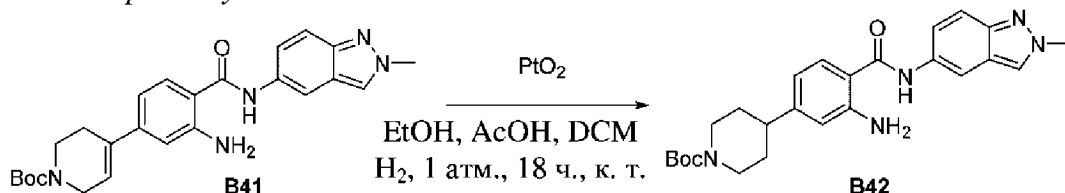
Синтез промежуточного соединения B41



Смесь 2-амино-4-бром-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензамида (B16 из примера 2; 1 г, 2,9 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (B13; 895 мг, 2,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль) и карбоната калия (1,2 г, 8,69 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом

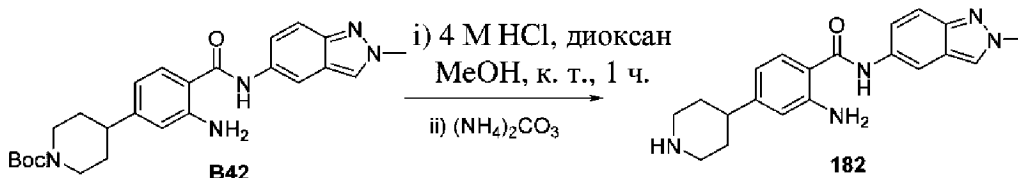
магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с элюированием метанолом (от 0 до 10%) в дихлорметане с получением *трет*-бутил-4-(3-амино-4-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)карбамоил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (В41; 260 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 448,3 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения В42



трет-Бутил-4-(3-амино-4-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)карбамоил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (В41; 120 мг, 0,27 ммоль) растворяли в смеси этанола (5 мл) и дихлорметана (2 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и диоксид платины (20 мг, 0,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 18 ч. Затем добавляли целит (100 мг) и смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (10 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-амино-4-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (В42; 115 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 450,3 [M+H]⁺.

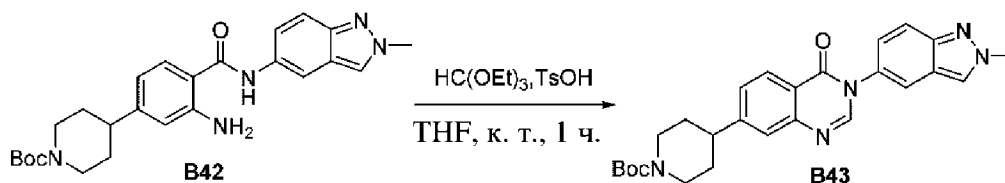
Синтез соединения 182



Добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 мл) к раствору *трет*-бутил-4-(3-амино-4-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (В42; 115 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом (5-50%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Затем очищенное твердое вещество растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (20 мг, 0,19 ммоль) и лиофилизировали с получением 2-амино-N-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-(пиперидин-4-ил)бензамида (соединения 182; 29 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 350,2 [M+H]⁺. ¹**Н ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_Н 9,86 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,52 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=9,3 Гц), 6,58 (1H, s), 6,45 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,32 (2H, s), 4,12 (3H, s), 3,17 (2H, d, J=12,4 Гц), 2,75 (2H, t, J=12,1 Гц), 2,58 (1H, t, J=11,4 Гц), 1,76 (2H, d, J=12,9 Гц), 1,56-1,65 (2H, m).

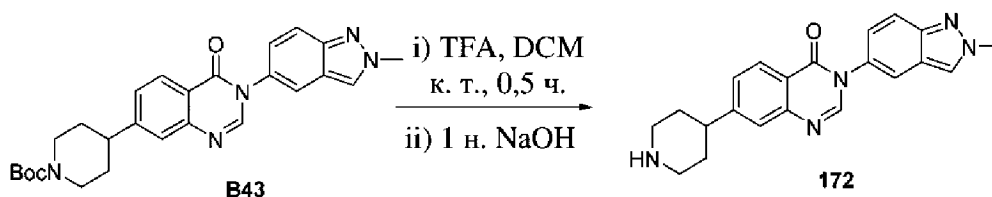
Пример 16. Синтез соединения 172

Синтез промежуточного соединения B43



Триэтилортоформиат (1,2 г, 8,1 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (15 мг, 0,08 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(3-амино-4-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)карбамоил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (B42 из примера 24; 364 мг, 0,81 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли этилацетат (50 мл) и смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B43; 364 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 460,3 [M+H]⁺.

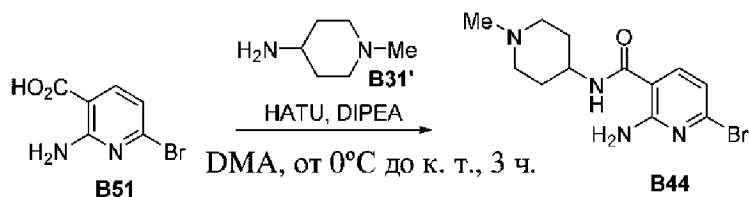
Синтез соединения 172



Трифторуксусную кислоту (3 мл, 39 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B43; 142 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом (от 5 до 50%) в 0,1% водном растворе трифторуксусной кислоты. Затем порцию полученного твердого вещества весом 25 мг добавляли к воде (1 мл) и регулировали значение pH до 14 посредством добавления по каплям 1 М гидроксида натрия. Полученное твердое вещество центрифугировали, декантировали, затем добавляли к воде (1 мл) и подвергали воздействию ультразвука в течение 30 секунд. Данный процесс повторяли три раза и затем твердое вещество лиофилизировали с получением 3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 172; 19 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 360,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,47 (1H, s), 8,40 (0,3H***, bs), 8,35 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,85 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,55 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,28 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,21 (3H, s), 3,11 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,84 (1H, t, J=12,0 Гц), 2,69 (2H, t, J=12,4 Гц), 1,81 (2H, d, J=12,6 Гц), 1,59-1,68 (2H, m). (***)Способный к обмену протон NH).

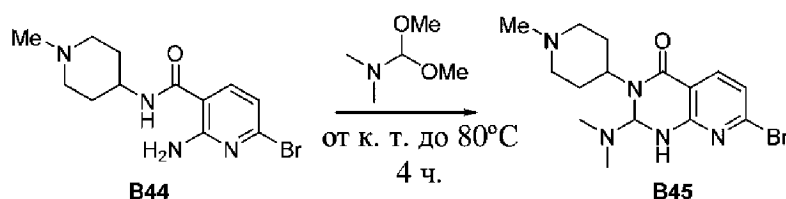
Пример 17. Синтез соединения 173

Синтез промежуточного соединения B44



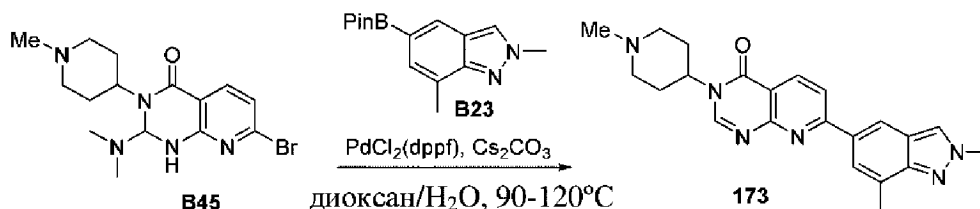
Смесь 2-амино-6-бромникотиновой кислоты (B51; 100 мг, 0,46 ммоль) и 4-амино-1-метилпиперидина (B31'; 60 мг, 0,53 ммоль) в диметилацетамиде (2,3 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали диизопропилэтиламино (250 мкл, 1,43 ммоль) с последующей обработкой гексафторфосфатом азабензотриазолтетраметилурония (194 мг, 0,51 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-6-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида (B44; 140 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 313,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B45



Смесь 2-амино-6-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида (B44; 140 мг, 0,45 ммоль) и диметилацетата N,N-диметилформамида (1,2 мл, 9 ммоль) в герметично закупоренной пробирке объемом 10 мл нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь растворяли в дихлорметане (20 мл) и промывали водным раствором гидроксида натрия (20%; 15 мл), затем соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и остаток концентрировали *in vacuo* с получением 7-бром-2-(диметиламино)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиридин-4(1H)-она (B45; 144 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 368,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 173

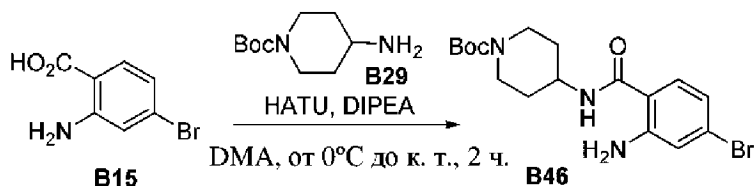


Смесь 7-бром-2-(диметиламино)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиридин-4(1H)-она (B45; 88 мг, 0,24 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 72 мг, 0,27 ммоль), PdCl₂(dppf) (20 мг, 0,024 ммоль) и карбоната цезия (235 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (3,4 мл) и H₂O (0,3 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. в атмосфере азота и затем нагревали до

120°C в течение ночи. Далее смесь разбавляли диметилформамидом и фильтровали через целит и остаток концентрировали при пониженном давлении, затем перемешивали в 1 н. хлористоводородной кислоте (20 мл) в течение 15 минут. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл) и водную фазу нейтрализовали карбонатом аммония и промывали дихлорметаном (3×15 мл). Затем водную фазу концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (30 г) с элюированием ацетонитрилом (0-70%, постепенный градиент) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли, нейтрализовали карбонатом аммония и лиофилизировали. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (3 мл), затем этилацетатом (3 мл), и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-она (соединения 173; 27 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-*d*₄, 400 МГц): δ 8,59-8,62 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,00 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,25 (3H, s), 3,12 (2H, d, J=11,2 Гц), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,34 (2H, t, J=12,0 Гц), 2,24 (2H, t, J=12,7 Гц), 2,02 (2H, d, J=11,8 Гц).

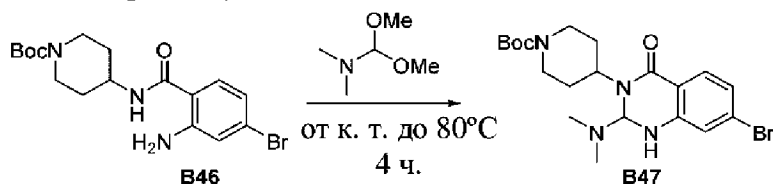
Пример 18. Синтез соединения 174

Синтез промежуточного соединения B46



Смесь 2-амино-4-бромбензойной кислоты (B15; 100 мг, 0,46 ммоль) и 4-амино-1-Вос-пиперидина (B29; 102 мг, 0,51 ммоль) в диметилацетамиде (2,3 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали диизопропилэтиламином (250 мкл, 1,431 ммоль) с последующей обработкой гексафторфосфатом азабензотриазолтетраметилурония (194 мг, 0,51 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бромбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (B46; 178 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 342,1 [M+H-^tBu]⁺.

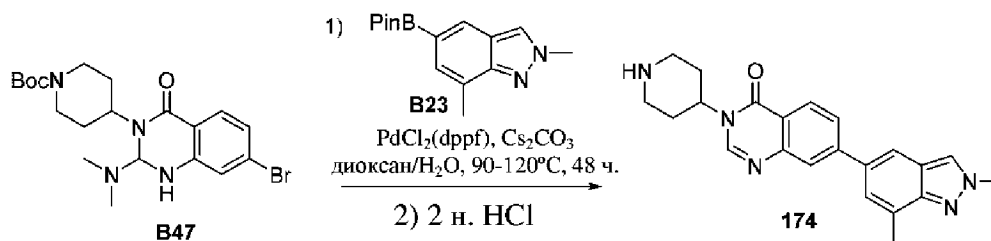
Синтез промежуточного соединения B47



Смесь *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бромбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (B46;

70 мг, 0,18 ммоль) и диметилацетата N,N-диметилформамида (470 мкл, 3,53 ммоль) в герметично закупоренной пробирке объемом 10 мл нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем смесь растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), затем соевым раствором (2×20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B47; 75 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 453,2 [M+H]⁺.

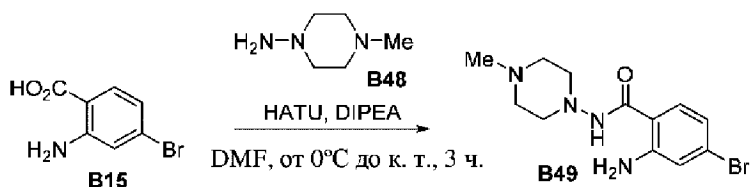
Синтез соединения 174



Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B47; 80 мг, 0,18 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 54 мг, 0,2 ммоль), PdCl₂(dppf) (14 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (175 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,2 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем нагревали до 120°C в течение 32 часов. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г) с элюированием метанолом (0-25%) в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество энергично перемешивали в 2 н. водном растворе хлористоводородной кислоты (15 мл) при комнатной температуре в течение 6 часов. Полученный раствор промывали дихлорметаном (2×15 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (12 г) с элюированием ацетонитрилом (5-70%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли, нейтрализовали карбонатом аммония и лиофилизировали. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (3 мл) с последующим растиранием с этилацетатом (3 мл). Следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 174; 15 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 374,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 8,40 (1H, s), 8,28-8,30 (2H, m), 7,88-7,92 (3H, m), 7,47 (1H, s), 4,25 (3H, s), 3,23 (2H, d, J=13,1 Гц), 2,79 (2H, t, J=12,0 Гц), 2,65 (3H, s), 1,96-2,01 (4H, m). (*Метиновый протон заместителя пиперидина перекрыт сигналом, соответствующим воде).

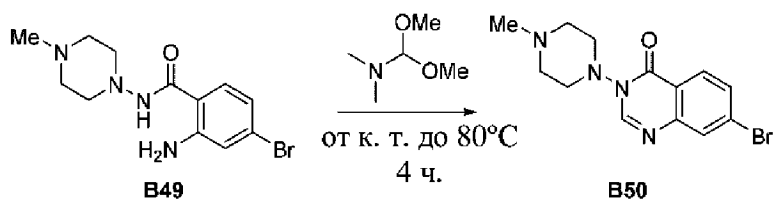
Пример 19. Синтез соединения 175

Синтез промежуточного соединения B49



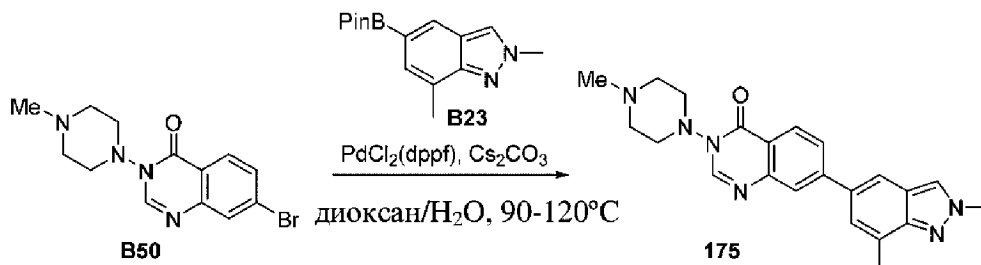
Смесь 2-амино-4-бромбензойной кислоты (B15; 150 мг, 0,69 ммоль) и 1-амино-4-метилпиперазина (B48; 90 мг, 0,78 ммоль) в диметилформамиде (3,5 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали диизопропилэтиламино (360 мкл, 2 ммоль) с последующей обработкой гексафторфосфатом азабензотриазолтетраметилурония (290 мг, 0,76 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Далее смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), раствором бикарбоната натрия (20 мл), затем соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-4-бром-N-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (B49; 166 мг, 0,53 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 313,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B50



Смесь 2-амино-4-бром-N-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (B49; 140 мг, 0,45 ммоль) и диметилацетата N,N-диметилформамида (1,8 мл, 13,5 ммоль) в герметично закупоренной пробирке объемом 10 мл нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали раствором бикарбоната натрия (15 мл), затем соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и остаток концентрировали *in vacuo* с получением 7-бром-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (B50; 110 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 323,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 175

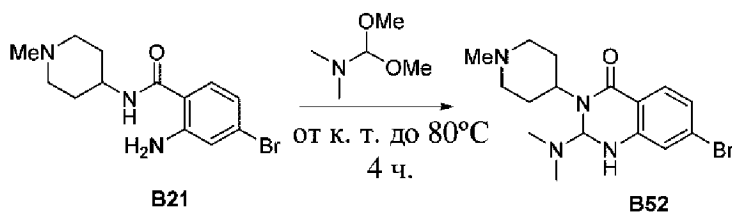


Смесь 7-бром-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (B50; 97 мг, 0,30 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 90 мг, 0,33 ммоль), PdCl₂(dppf) (25 мг, 0,031 ммоль) и карбоната цезия (196 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (4,3 мл) и H₂O (0,4 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. в атмосфере азота и

затем нагревали до 120°C в течение ночи. Далее смесь разбавляли диметилформамидом и фильтровали через целит, затем концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток перемешивали в течение 15 мин. в 1 н. хлористоводородной кислоте (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл) и водную фазу фильтровали под вакуумом, нейтрализовали карбонатом натрия и промывали дихлорметаном (3×15 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (12 г) с элюированием ацетонитрилом (5-70%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли, нейтрализовали карбонатом аммония и лиофилизировали. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (3 мл), затем этилацетатом (3 мл), и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 175; 55 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 8,31-8,26 (3H, m), 7,88-7,92 (3H, m), 7,47 (1H, s), 4,07-4,25 (5H, br), 3,18 (1H, br), 2,98 (2H, br) 2,65 (6H, br), 2,44 (3H, s).

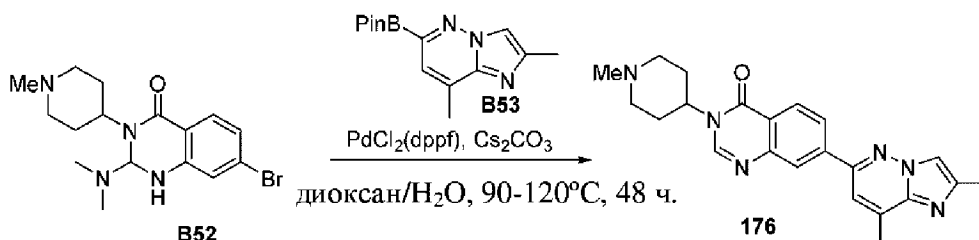
Пример 20. Синтез соединения 176

Синтез промежуточного соединения B52



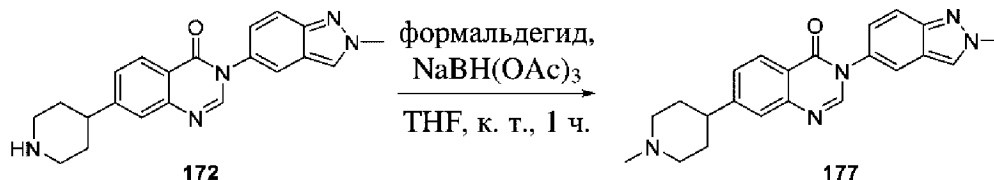
Смесь *трет*-бутил-2-амино-4-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (B21 из примера 6; 352 мг, 0,88 ммоль) и диметилацеталя N,N-диметилформамида (2 мл, 15 ммоль) в герметично закупоренной пробирке объемом 10 мл нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), затем соевым раствором (2×20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл) и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-бром-2-(диметиламино)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (B52; 201 мг, 0,55 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 367,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 176



Смесь 7-бром-2-(диметиламино)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (B52; 90 мг, 0,25 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (B53; 180 мг, 0,27 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21 мг, 0,026 ммоль) и карбоната цезия (240 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (3,5 мл) и H_2O (0,3 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем нагревали до 120°C в течение 32 часов. Далее реакцию смесь фильтровали через слой целита с применением диметилформамида в качестве элюента, концентрировали *in vacuo* и растворяли в 2 н. водном растворе хлористоводородной кислоты (20 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл) и фильтровали под вакуумом. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 (12 г) с элюированием ацетонитрилом (5-70%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли, нейтрализовали карбонатом аммония и лиофилизировали. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (3 мл), затем этилацетатом (3 мл), и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 176; 31 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 МГц): δ_{H} 8,42 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,95 (1H, s), 7,67 (1H, s), 4,80-4,70 (1H, m), 3,12 (2H, d, $J=11,4$ Гц), 2,69 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,35 (2H, t, $J=11,8$ Гц), 2,20-2,26 (2H, m), 2,01 (2H, d, $J=12,1$ Гц).

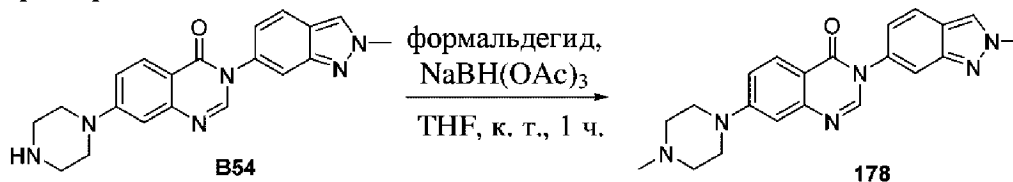
Пример 21. Синтез соединения 177



Смесь 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 172 из примера 25; 185 мг, 0,47 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 0,19 мл, 2,34 ммоль) в дихлорметане (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (594 мг, 2,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом (от 5 до 50%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты и полученное твердое вещество растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (50 мг, 0,48 ммоль) и лиофилизировали с получением 3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-7-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 177; 31 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,85 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,28 (1H, d, J=9,2 Гц), 4,21 (3H, s), 2,90 (2H, d, J=11,0 Гц), 2,64-2,70 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,02 (2H, t, J=11,3 Гц), 1,69-1,83 (4H, m).

Пример 22. Синтез соединения 178



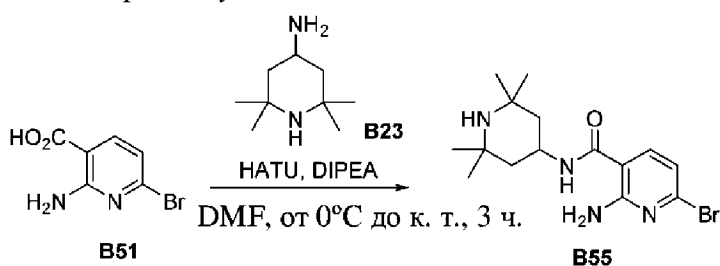
3-(2-Метил-2H-индазол-6-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он (B54)

получали в соответствии с процедурой, описанной для получения соединения 153 (см. примеры 3 и 4), с заменой 2-метил-2H-индазол-5-амин (B10) на 2-метил-2H-индазол-6-амин в качестве исходного материала. Промежуточное соединение B54 получали в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 398,1 [M+H]⁺.

Смесь 3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (B54; 52 мг, 0,13 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 20 мг, 0,053 мл, 0,66 ммоль) в дихлорметане (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (167 мг, 0,79 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием ацетонитрилом (от 5 до 50%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты и полученное твердое вещество растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали карбонатом аммония (50 мг, 0,48 ммоль) и лиофилизировали с получением 3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (соединения 178; 38 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 375,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,44 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,80 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,72 (1H, s), 7,24 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,07 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,00 (1H, s), 4,20 (3H, s), 3,39 (4H, m), 2,22 (3H, s). (часть мультиплета 4H можно наблюдать под пиком DMSO. *Или 2,45 (4H, m)).

Пример 23. Синтез соединения 179

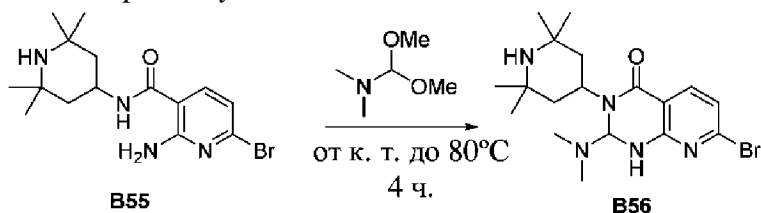
Синтез промежуточного соединения B55



Смесь 2-амино-6-бромникотиновой кислоты (B51; 200 мг, 0,92 ммоль) и 4-амино-

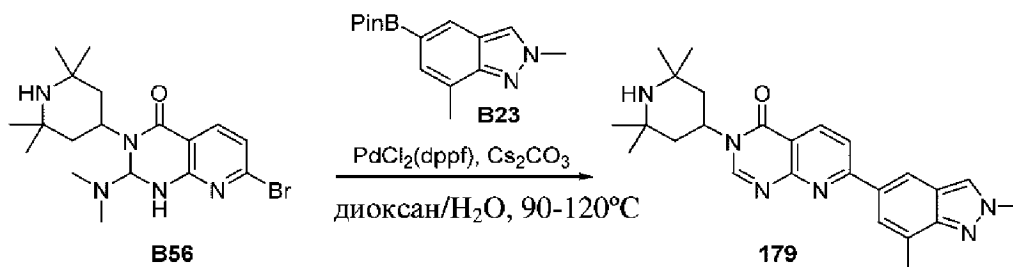
2,2,6,6-тетраметилпиперидина (B23; 160 мг, 1,02 ммоль) в диметилформамиде (4,6 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали диизопропилэтиламино (500 мкл, 2,86 ммоль) с последующей обработкой гексафторфосфатом азабензотриазолтетраметилурония (388 мг, 1,02 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-6-бром-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)никотинамида (B55; 318 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 355,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B56



Смесь 2-амино-6-бром-N-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида (B55; 200 мг, 0,56 ммоль) и диметилацетата N,N-диметилформамида (2,5 мл, 18,8 ммоль) в герметично закупоренной пробирке объемом 10 мл нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь растворяли в дихлорметане (20 мл) и промывали 20% водным раствором гидроксида натрия (15 мл), затем соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и остаток концентрировали *in vacuo* с получением 7-бром-2-(диметиламино)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(1H)-она (B56; 142 мг) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 410,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 179



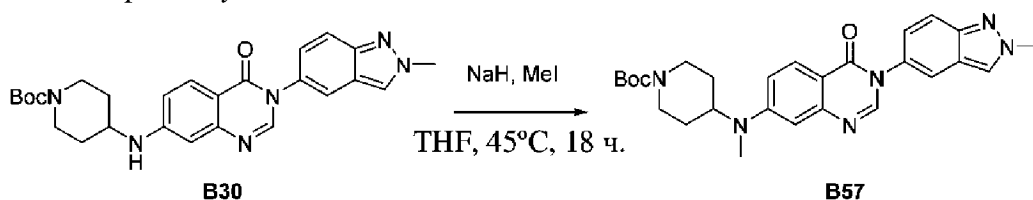
Смесь 7-бром-2-(диметиламино)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-2,3-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(1H)-она (B56; 130 мг, 0,32 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (B23; 95 мг, 0,25 ммоль), PdCl₂(dppf) (26 мг, 0,03 ммоль) и карбоната цезия (310 мг, 0,95 ммоль) в диоксане (4,5 мл) и H₂O (0,4 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. в атмосфере азота и затем нагревали до 120°C в течение ночи. Далее реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и соевым раствором (15 мл) и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г) с

элюированием метанолом (5-50%) в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром и следовые количества растворителя удаляли *in vacuo* с получением

7-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она (соединения 179; 75 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 431,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CHCl₃-d, 300 МГц): δ 8,65 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,44 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,01 (4H, m), 5,40 (1H, m), 4,29 (3H, s), 2,73 (3H, s), 1,99 (2H, d, J=11,8 Гц), 1,47 (6H, s), 1,36 (8H, m).

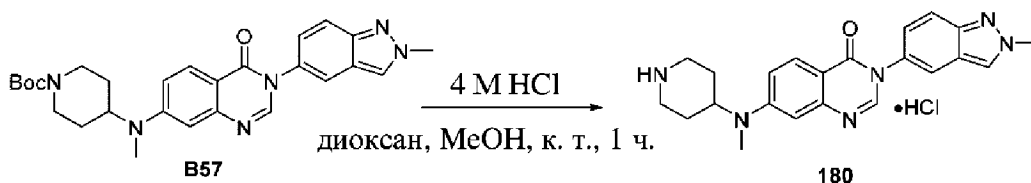
Пример 24. Синтез соединения 180

Синтез промежуточного соединения B57



Смесь *трет*-бутил-4-((3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (B30 из примера 13; 83 мг, 0,18 ммоль) и 60% гидрида натрия (11 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в герметично закупоренной пробирке. Затем добавляли йодметан (13 мкл, 0,21 ммоль) и смесь нагревали до 45°C в течение ночи. Далее добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и разделяли органический слой, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с элюированием ацетонитрилом (от 10 до 100%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты с получением *трет*-бутил-4-(метил-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (B57; 13 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 489,2 [M+H]⁺.

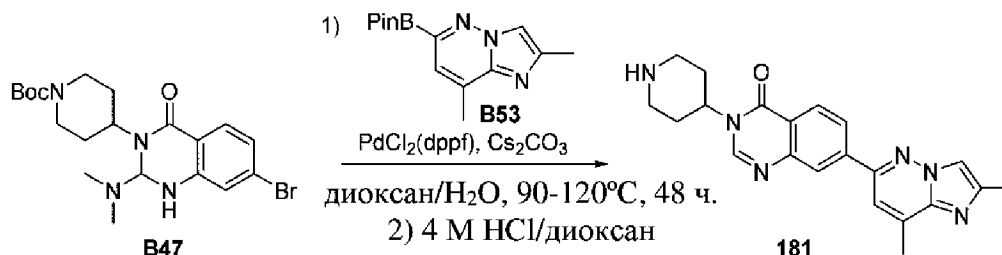
Синтез соединения 180



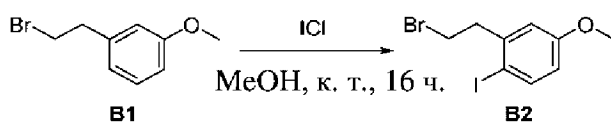
трет-Бутил-4-(метил-(3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (B57; 13 мг, 0,03 ммоль) добавляли к смеси 4 М раствора хлористоводородной кислоты в диоксане (2 мл) и метаноле (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт суспендировали в простом эфире (1 мл). Смесь центрифугировали, декантировали и полученную гидрохлоридную соль добавляли к воде (1 мл) и лиофилизировали с

получением гидрохлорида 7-(метил(пиперидин-4-ил)амино)-3-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 180, соли HCl); 7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 9,56 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,56 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,42 (1H, d, J=9,4 Гц), 7,02 (1H, d, J=2,4 Гц), 4,43 (1H, t, J=11,3 Гц), 4,34 (3H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 3,56 (2H, d, J=12,9 Гц), 3,35 (2H, d, J=12,9 Гц), 3,06 (3H, s), 2,19 (2H, q, J=12,9 Гц), 2,04 (2H, d, J=13,6 Гц). (Сигналы, соответствующие атомам водорода соли HCl, заменены на таковые, соответствующие остаточной воде из CH₃OH-d₄).

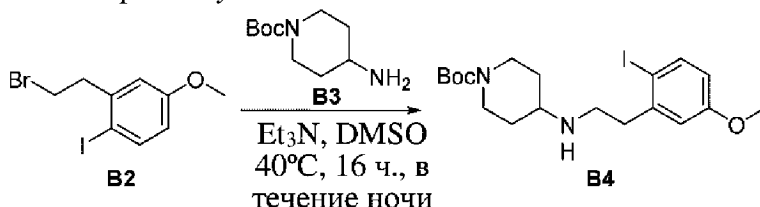
Пример 25. Синтез соединения 181



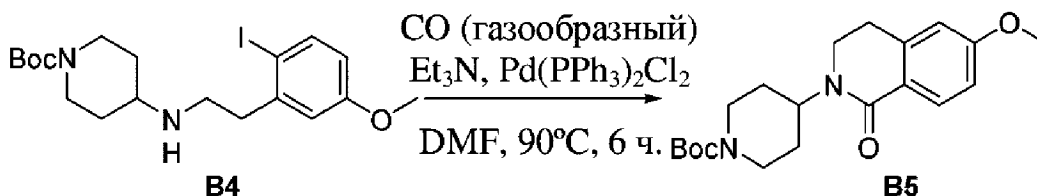
Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B47 из примера 27, 90 мг, 0,2 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (B53; 150 мг, 0,23 ммоль), PdCl₂(dppf) (18 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (200 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (2,8 мл) и H₂O (0,2 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем нагревали до 120°C в течение 32 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г) с элюированием метанолом (2-25%) в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество энергично перемешивали в 4 М растворе хлористоводородной кислоты в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем летучие вещества удаляли *in vacuo* и остаток обрабатывали водой (15 мл) и дихлорметаном (15 мл). Водную фазу промывали дихлорметаном (2×15 мл), концентрировали *in vacuo* и полученную соль HCl очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (12 г) с элюированием ацетонитрилом (5-70%) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли, нейтрализовали карбонатом аммония и лиофилизировали. Полученное твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (3 мл), затем этилацетатом (3 мл), и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (соединения 181; 25 мг, 0,065 ммоль) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ 8,53 (1H, s), 8,41-8,30 (3H, m), 8,23 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, s), 3,51 (2H, d, J=13,1 Гц), 3,12 (2H, t, J=12,8 Гц), 2,69 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,40 (2H, d, J=13,5 Гц), 2,16 (2H, d, J=13,1 Гц). (*Метиновый протон заместителя пиперидина скрыт пиком, соответствующим воде).

Пример 26. Синтез соединения 185*Синтез промежуточного соединения B2*

Раствор 1-(2-бромэтил)-3-метоксибензола (B1; 3,9 г, 0,018 ммоль) и монохлорида йода (2,94 г, 0,018 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 25°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и промывали водным раствором сульфата натрия (50 мл), и затем экстрагировали с помощью H₂O (3×60 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке с силикагелем с элюированием метанолом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) в воде с получением 2-(2-бромэтил)-1-йод-4-метоксибензола (B2; 4 г) в виде масла. LCMS: (ES, масса/заряд): 341 [M+1]⁺.

Синтез промежуточного соединения B4

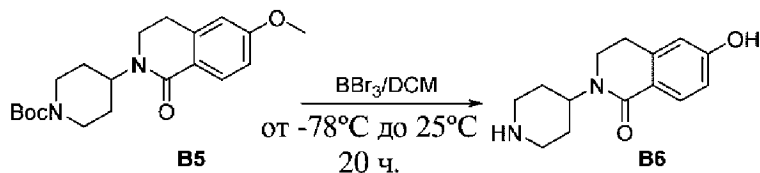
Раствор 2-(2-бромэтил)-1-йод-4-метоксибензола (B2; 3,8 г, 11 ммоль), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (B3; 2,68 г) и триэтиламина (3,38 г, 33 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 40°C и затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (3×30 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке с силикагелем с элюированием метанолом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) в воде с получением 1-бензил-4-[2-(5-этил-2-метилфенил)этил]пиперидина (B4; 1,9 г) в виде масла. LCMS: (ES, масса/заряд): 461 [M+1]⁺.

Синтез промежуточного соединения B5

Раствор трет-бутил-4-[[2-(2-йод-5-метоксифенил)этил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (B4; 1,4 г, 3 ммоль), триэтиламина (0,92 г) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,43 г, 0,001 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 90°C в атмосфере монооксида углерода. Затем смесь охлаждали до 25°C и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл) и H₂O (3×20 мл), затем концентрировали под вакуумом. Остаток

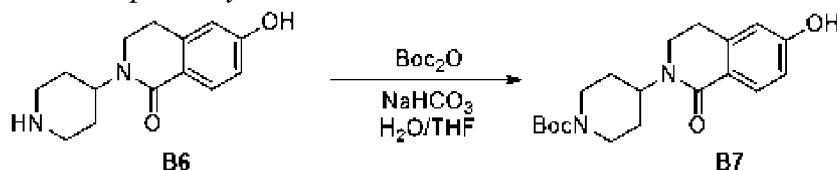
очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке с силикагелем с элюированием метанолом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) с получением трет-бутил-4-(7-метокси-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B5; 740 мг) в виде масла. **LCMS:** (ES, масса/заряд): 361 [M+1]⁺.

Синтез промежуточного соединения B6



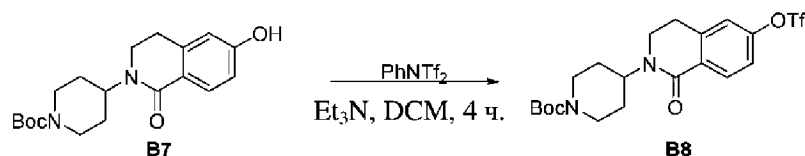
Смесь трет-бутил-4-(6-метокси-1-оксо-3,4-дигидро-2H-нафталин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B5; 900 мг, 2,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трибромидом бора (1,88 г, 7,5 ммоль) при -78°C, и затем смесь перемешивали в течение 20 ч. при 25°C. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C и нейтрализовали с применением гидроксида натрия (2,5 н.). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 6-гидрокси-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (B6; 8,5 г) в виде твердого вещества. **LCMS:** (ES, масса/заряд): 247 [M+1]⁺.

Синтез промежуточного соединения B7



Смесь 6-гидрокси-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (B6; 600 мг, 2,4 ммоль) и бикарбоната натрия (614 мг, 7,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Далее смесь ди-трет-бутилдикарбоната (1,06 г, 4,9 ммоль) в воде (10 мл) частями добавляли при 25°C. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(1,6-дигидроксиоктагидро-1H-изохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B7; 120 мг) в виде твердого вещества. **LCMS:** (ES, масса/заряд): 347 [M+1]⁺.

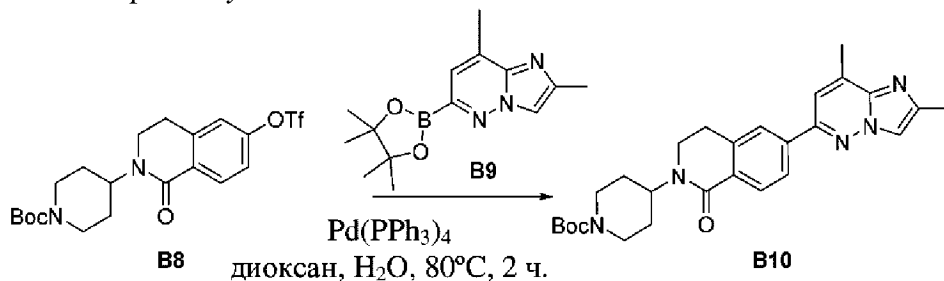
Синтез промежуточного соединения B8



Смесь трет-бутил-4-(6-гидрокси-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B7; 130 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (114 мг, 1,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) частями обрабатывали 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамидом (147 мг, 0,41 ммоль) и затем перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Затем водный слой экстрагировали с помощью этилацетата и H₂O

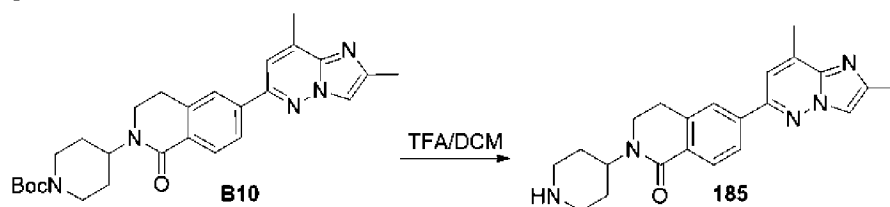
(3×15 мл) и полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-[1-оксо-6-(трифторметансульфонилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B8; 150 мг) в виде твердого вещества. **LCMS**: (ES, масса/заряд): 479 [M+1]⁺.

Синтез промежуточного соединения B10



Смесь трет-бутил-4-[1-оксо-6-(трифторметансульфонилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B8; 140 мг, 0,29 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (B9; 96 мг, 0,35 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (101 мг, 0,09 ммоль) и карбоната калия (121 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Затем смесь охлаждали до 25°C и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата и H₂O (3×20 мл). Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке с силикагелем с элюированием метанолом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) в воде с получением трет-бутил-4-(6-[2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B10; 60 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 476[M+1]⁺.

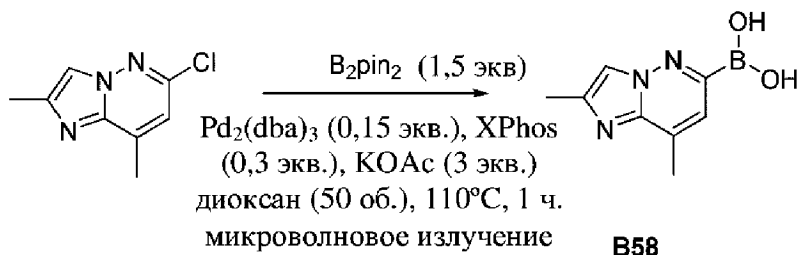
Синтез соединения 185



Смесь трет-бутил-4-(6-[2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B10; 90 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (6 мл) частями обрабатывали трифторуксусной кислотой (65 мг, 0,6 ммоль) в течение 3 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 с элюированием метанолом (градиент от 10% до 50% в течение 10 мин.) в воде с получением 6-[2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (соединения 100; 4,4 мг) в виде твердого вещества. **LCMS**: (ES, масса/заряд): 376 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 8,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,50 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,04 (t, J=6,4 Гц, 5H), 2,64-2,54 (m, 5H), 2,42 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,54 (d, J=11,4 Гц, 2H).

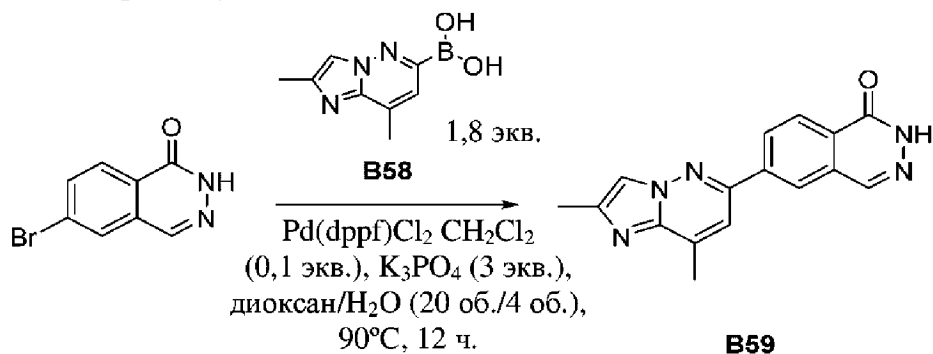
Пример 27. Синтез соединения 186

Синтез промежуточного соединения B58



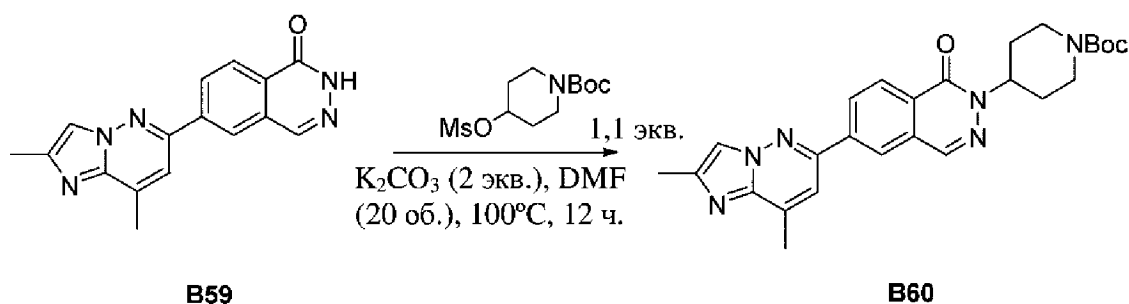
6-Хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (400 мг, 2,20 ммоль), B_2PIN_2 (839,1 мг, 3,30 ммоль), KOAc (648,4 мг, 6,60 ммоль), X-Phos (314,9 мг, 0,66 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (341,9 мг, 0,33 ммоль) и диоксан (15 мл) объединяли в герметично закупоренной пробирке в атмосфере азота. Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1 ч. при 110°C. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта. LCMS (ES, масса/заряд): 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B59



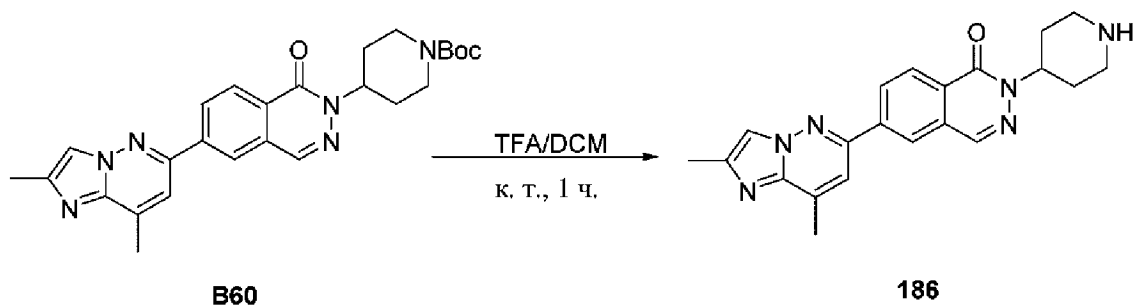
Смесь 6-бром-2H-фталазин-1-она (350,0 мг, 1,55 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илбороновой кислоты (534,7 мг, 2,80 ммоль), K_3PO_4 (990,4 мг, 4,66 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ (126,70 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (15,00 мл) и H_2O (3,00 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 90°C в атмосфере N_2 , затем разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (92/8) с получением 6-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2H-фталазин-1-она (330 мг, 58,2%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B60



Смесь 6-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2H-фталазин-1-она (300 мг, 1,03 ммоль), трет-бутил-4-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (316,4 мг, 1,13 ммоль) и K_2CO_3 (284,6 мг, 2,06 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C, затем разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (9/1) с получением трет-бутил-4-(6-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 8,1%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 475 $[M+H]^+$.

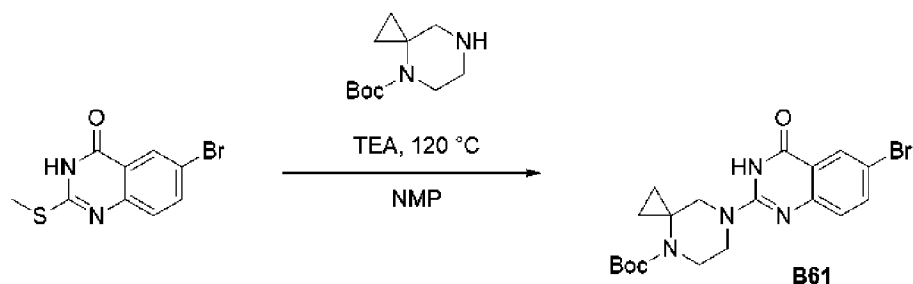
Синтез соединения 186



Смесь трет-бутил-4-(6-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (36,0 мг, 0,07 ммоль) и TFA (0,40 мл) в DCM (1,60 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 1) с получением 6-[2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2-(пиперидин-4-ил)фталазин-1-она (4,8 мг, 16,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 375 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,51 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 3,08 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,69-2,58 (m, 5H), 2,44 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,87 (qd, $J=12,1, 4,1$ Гц, 2H), 1,71 (d, $J=11,3$ Гц, 2H).

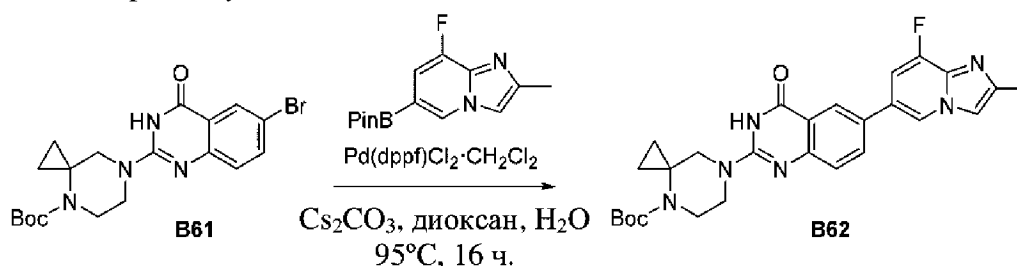
Пример 28. Синтез соединения 191

Синтез промежуточного соединения B61



К раствору 6-бром-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (200 мг, 0,74 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли *трет*-бутил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (188 мг, 0,89 ммоль) с последующим добавлением Et₃N (0,206 мл, 1,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 5 дней, затем охлаждали на льду и по каплям добавляли воду (4 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч., твердое вещество собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали. Собранный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-7-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (181 мг, 56%). LCMS (ES, масса/заряд): 434,9, 436,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 11,46 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,62 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,47 (2H, s), 1,41 (9H, s), 0,90 (2H, s), 0,84 (2H, s).

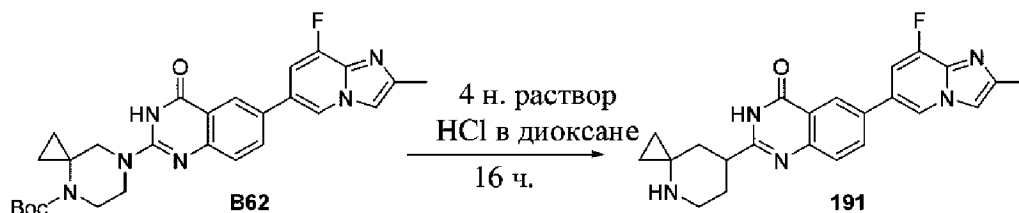
Синтез промежуточного соединения B62



Аргон барботировали через смесь *трет*-бутил-7-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (86 мг, 0,20 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (74 мг, 0,27 ммоль) и диоксана (2,3 мл). Добавляли воду (0,1 мл) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (161 мг, 0,49 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16 мг, 0,020 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и нагревали при 95°C в течение 16 ч., затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли DMF к охлажденной реакционной смеси с последующим добавлением по каплям 1 н. HCl до достижения значения pH, равного 7. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали с помощью DMF и фильтрат концентрировали in vacuo с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил-7-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (53 мг, 53%). LCMS (ES, масса/заряд): 505,3 [M+H]

⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 11,43 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,80 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=12,6 Гц), 7,37 (1H, s), 3,65 (2H, s), 3,51 (4H, s), 2,36 (3H, s), 1,42 (9H, s), 0,92 (2H, s), 0,87 (2H, s).

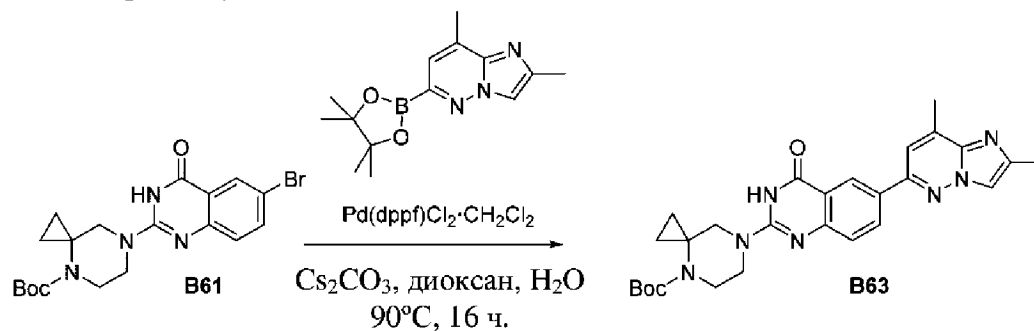
Синтез соединения 191



К *трет*-бутил-7-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилату (38 мг, 0,075 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток поглощали водой, фильтровали через шприцевой фильтр 45 мкм и регулировали значение pH до 6-7 с помощью 2 н. раствора Na₂CO₃. Образовывался осадок, и его собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали с получением 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)хиназолин-4(3H)-она (18 мг, 67%). LCMS (ES, масса/заряд): 405,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,83 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,80 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=12,6 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 3,61 (2H, s), 3,49 (2H, s), 2,81 (2H, s), 2,36 (3H, s), 0,54 (2H, s), 0,46 (2H, s).

Пример 29. Синтез соединения 190

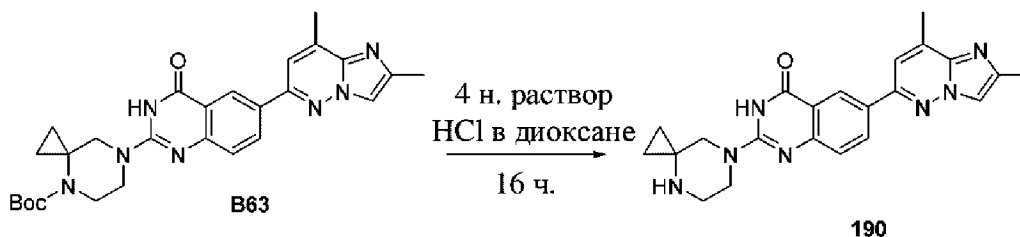
Синтез промежуточного соединения



Аргон барботировали через смесь *трет*-бутил-7-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (90 мг, 0,20 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (79 мг, 0,29 ммоль) и диоксана (2,2 мл). Добавляли воду (0,1 мл) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (168 мг, 0,52 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16,9 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и нагревали при 95°C в течение 16 ч., затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли DMF к охлажденной реакционной смеси с последующим добавлением по каплям 1 н. HCl до достижения значения pH, равного 6-7. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением

остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10 до 30% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил-7-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (43 мг, 41%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 502,0 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 10,57 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,31 (1H, dd, J=8,7, 2,2 Гц), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, s), 3,76 (4H, d, J=13,5 Гц), 3,64 (2H, s), 2,72 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,12 (4H, d, J=7,7 Гц).

Синтез соединения 190



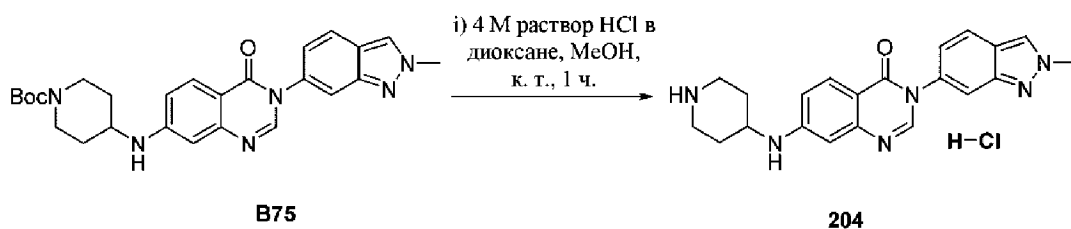
К *трет*-бутил-7-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилату (43 мг, 0,086 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., затем концентрировали *in vacuo*, поглощали водой и регулировали значение pH до 6-7 с помощью 1 н. раствора NaOH. Образовывался осадок, и его собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали. Твердое вещество суспендировали в этилацетате (4 мл), перемешивали в течение 2 ч., затем собирали путем фильтрования, ополаскивали этилацетатом и высушивали с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)хиназолин-4(3H)-она (19 мг, 55%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,54 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Гц), 8,02 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,63 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,81 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,38 (3H, s), 0,54 (2H, s), 0,45 (2H, s).

Пример 30. Синтез соединения 204

Синтез промежуточного соединения B75

трет-Бутил-4-((3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали с применением процедуры, описанной для **152** (пример 3). 2-Метил-2H-индазол-5-амин заменяли на 2-метил-2H-индазол-6-амин на первой стадии примера 3, и затем применяли процедуру, описанную для получения **152** (т. е. стадии 2 и 3), при этом 1-метилпиперазин заменяли на *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат на стадии 3. *трет*-Бутил-4-((3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475,0 [M+H]⁺.

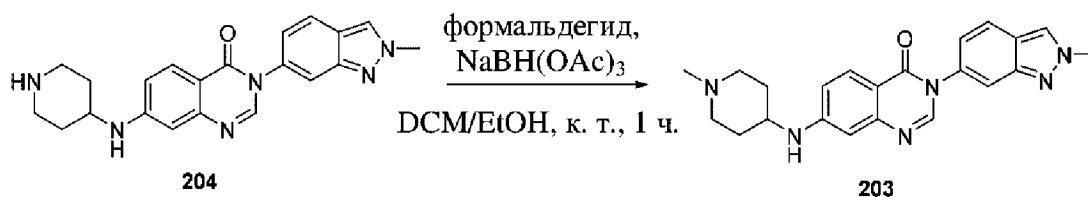
Синтез соединения 204



К раствору *трет*-бутил-4-((3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (109 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% хлористоводородной кислоты, с получением 3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-7-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-4(3H)-она (22 мг, 26%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₃OH-d₄, 400 МГц): δ_H 8,58 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,88 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,74 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J=8,8, 1,8 Гц), 6,97-7,00 (1H, m), 6,79 (1H, d, J=2,2 Гц), 4,27 (3H, s), 3,84 (1H, m), 3,49 (2H, d, J=12,8 Гц), 3,23 (2H, t, J=12,6 Гц), 2,31 (2H, d, J=14,2 Гц), 1,77 (2H, q, J=11,9 Гц).

Пример 31. Синтез соединения 203

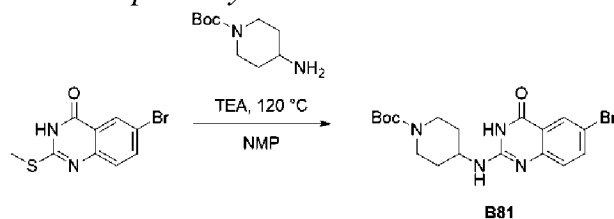
Синтез соединения 203



Смесь 3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-7-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-4(3H)-она (45 мг, 0,12 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 20 мг, 0,049 мл, 0,60 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)₃ (153 мг, 0,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч., разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10 до 50% (смесь EtOAc/10% MeOH) и DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 3-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она (17 мг, 36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,43 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,81 (2H, dd, J=21,5, 8,8 Гц), 7,69 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,83 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,61-6,63 (2H, m), 4,20 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=10,9 Гц), 2,18 (3H, s), 2,06 (2H, t, J=11,3 Гц), 1,91 (2H, d, J=12,4 Гц), 1,40-1,49 (2H, m).

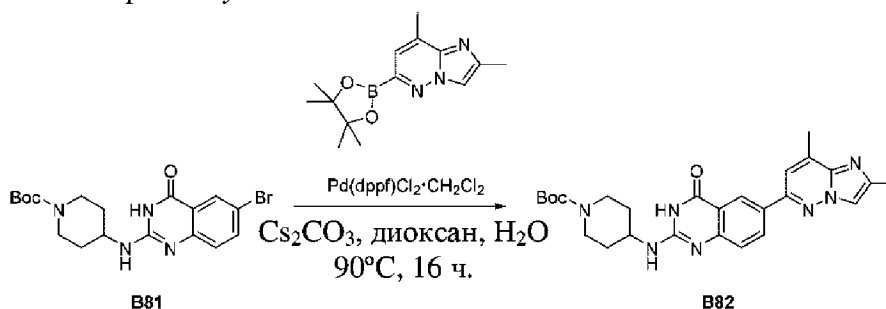
Пример 32. Синтез соединения 192

Синтез промежуточного соединения B81



К раствору 6-бром-2-(метилтио)хиназолин-4(3H)-она (200 мг, 0,74 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (354 мг, 1,78 ммоль) с последующим добавлением Et₃N (0,2 мл, 1,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 7 дней, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли воду к реакционной смеси и осадок, который образовывался, собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали. Твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил-4-((6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (193 мг, 62%). **LCMS** (ES, масса/заряд): 423,1, 425,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 10,82 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,38 (1H, s), 3,96 (1H, m), 3,82 (2H, d, J=12,8 Гц), 2,94 (2H, br s), 1,89 (2H, d, J=11,9 Гц), 1,40 (9H, s), 1,31-1,37 (2H, m).

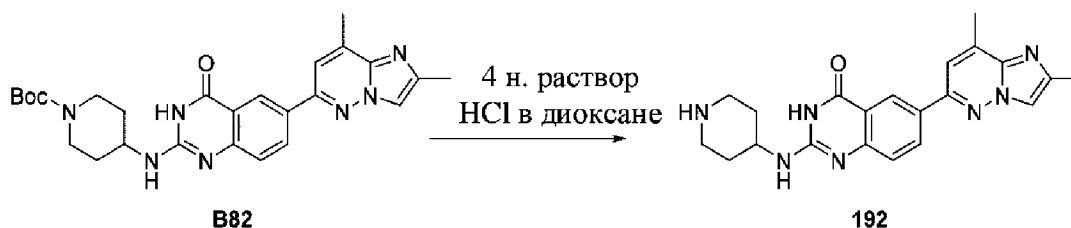
Синтез промежуточного соединения B82



Аргон барботировали через смесь *трет*-бутил-4-((6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (99 мг, 0,23 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (89,4 мг, 0,33 ммоль) и диоксана (2,3 мл). Добавляли воду (0,12 мл) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (191 мг, 0,59 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и нагревали при 95°C в течение 16 ч. Добавляли DMF к охлажденной реакционной смеси с последующим добавлением по каплям 1 н. HCl до достижения значения pH, равного 7. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* до получения остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил-4-((6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (28 мг, 25%). **LCMS** (ES, масса/заряд): 490,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 10,79 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,24 (1H, dd, J=8,7,

2,2 Гц), 8,04 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,49 (1H, s), 4,02 (1H, m), 3,85 (2H, d, J=13,0 Гц), 2,96 (3H, br s), 2,59 (3H, s), 2,39 (2H, s), 1,93 (2H, d, J=12,3 Гц), 1,40 (9H, s), 1,31-1,37 (2H, m).

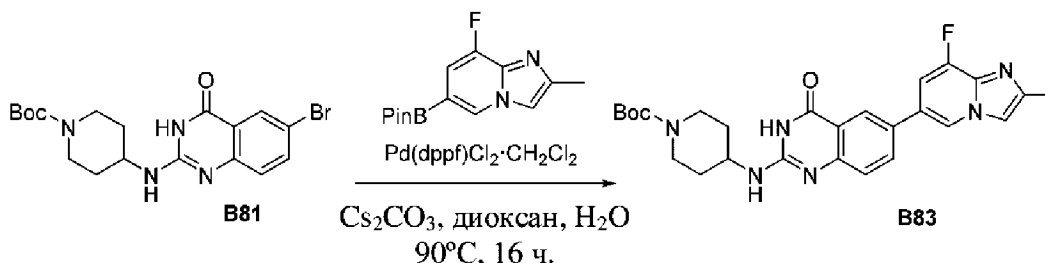
Синтез соединения 192



К *трет*-бутил-4-(2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилату (28 мг, 0,57 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и концентрировали *in vacuo* до получения остатка. Остаток поглощали водой (3 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 45 мкм и регулировали значение pH до примерно 7 с помощью 2 н. Na₂CO₃. Образовывался осадок, и его собирали путем фильтрования и высушивали с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-4(3H)-она (13 мг, 61%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 390,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,51 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,21 (1H, dd, J=8,7, 2,2 Гц), 8,03 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,63 (1H, br s), 3,89 (1H, m), 2,93 (2H, dt, J=12,3, 3,6 Гц), 2,58 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=11,3 Гц), 2,38 (3H, s), 1,88 (2H, d, J=11,6 Гц) 1,28-1,36 (2H, m).

Пример 33. Синтез соединения 193

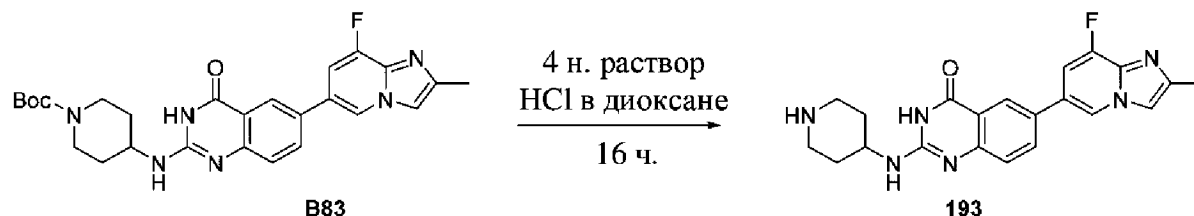
Синтез промежуточного соединения B83



Аргон барботировали через смесь *трет*-бутил-4-((6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (57,9 мг, 0,21 ммоль) и диоксана (2,1 мл). Добавляли воду (0,1 мл) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (174 мг, 0,53 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (17,4 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и нагревали при 95°C в течение 16, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли DMF к реакционной смеси с последующим добавлением по каплям 1 н. HCl до достижения значения pH, равного 7. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* до получения остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 80% до 100%

этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-4-(((6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 59%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 493,0 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 10,75 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=2,3$ Гц), 7,91 (1H, dd, $J=8,5, 2,3$ Гц), 7,81 (1H, d, $J=2,9$ Гц), 7,51 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 7,35 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 6,39 (1H, s), 4,00 (1H, br s), 3,84 (2H, d, $J=13,3$ Гц), 2,96 (2H, br s), 2,36 (3H, s), 1,93 (2H, d, $J=12,3$ Гц), 1,40 (9H, s), 1,31-1,36 (2H, m).

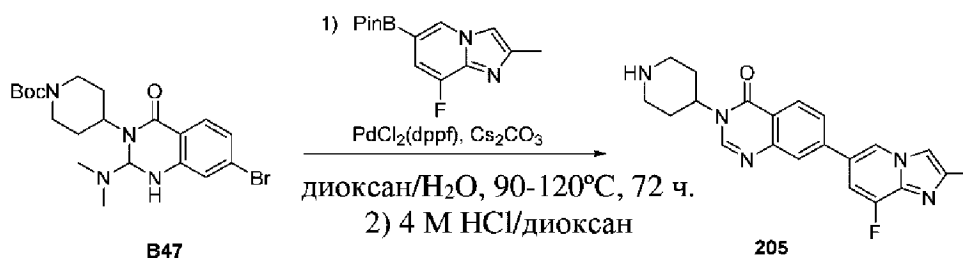
Синтез соединения 193



К *трет*-бутил-4-(((6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилату (62 мг, 0,13 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч., затем концентрировали *in vacuo* до получения остатка, остаток растворяли в воде и фильтровали через шприцевой фильтр 40 мкм. Отфильтрованный раствор нейтрализовали до значения pH, равного 6-7, с помощью 1 н. NaOH. Образовывался осадок, который собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и обеспечивали его высушивание. Твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% MeOH в 2% Et₃N в CH₂Cl₂ с получением 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-4(3H)-она (22 мг, 45%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393,1 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 8,81 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,80 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 7,33 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 6,84 (1H, s), 4,07 (1H, br s), 3,23-3,25 (2H, m), 3,00 (2H, t, $J=11,7$ Гц), 2,35 (3H, s), 2,08 (2H, br s), 1,62 (2H, br s).

Пример 34. Синтез соединения 205

Синтез соединения 205

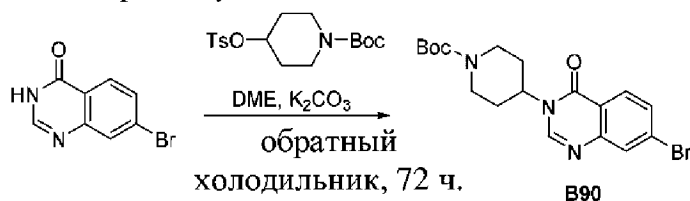


трет-Бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,29 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (95 мг, 0,34 ммоль), PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,029 ммоль) и Cs₂CO₃ (467 мг, 1,43 ммоль) объединяли в диоксане (3,3 мл) и H₂O (340 мкл) в герметично закупоренной пробирке и нагревали при 90°C в течение 16 ч., затем при

120°C в течение 48 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH в DCM. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo*. К полученному твердому веществу добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл) и раствор энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. К остатку добавляли воду (15 мл) и DCM (15 мл). Водную фазу промывали с помощью DCM (2 x 15 мл) и нейтрализовали с помощью (NH₄)₂CO₃ с образованием суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 4°C, осадок собирали путем вакуумного фильтрования, промывали холодной водой и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение ночи с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (40 мг, 37%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 378,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,02 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,86 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=12,7 Гц), 4,70 (1H, m), 3,09 (2H, d, J=12,7 Гц), 2,39 (3H, s), 1,79-1,96 (4H, m).

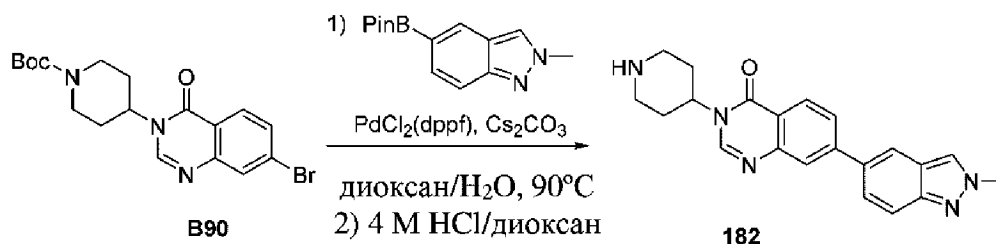
Пример 35. Синтез соединения 182

Синтез промежуточного соединения B90



7-Бромхиназолин-4(3H)-он (2,53 г, 11,2 ммоль), *трет*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (12,0 г, 33,8 ммоль) и K₂CO₃ (4,67 г, 33,8 ммоль) растворяли в DME (150 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-70% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,16 г, 47%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 408,1, 410,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 182

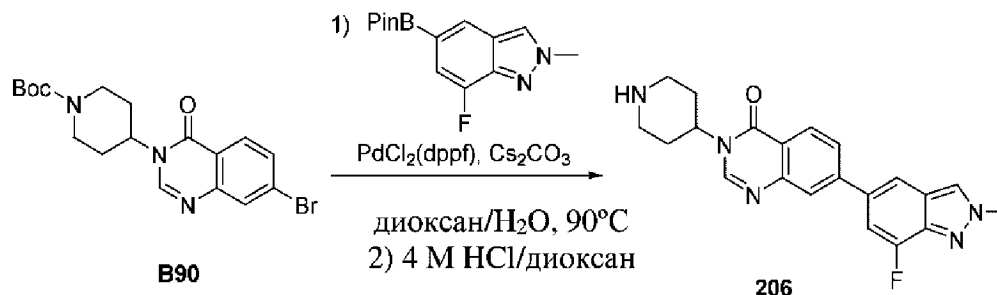


трет-Бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (100

мг, 0,25 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол (76 мг, 0,29 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (18 мг, 0,024 ммоль) и Cs_2CO_3 (239 мг, 0,74 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и H_2O (280 мкл) и нагревали при 90°C в течение 4 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и соевым раствором (2 x 20 мл). Затем органическую фазу фильтровали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH в DCM . Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением твердого вещества. К твердому веществу добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали *in vacuo* и повторно растворяли в воде (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл) и нейтрализовали с помощью $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ с образованием суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 4°C в течение 4 часов и осадок собирали путем вакуумного фильтрования, промывали холодной водой и высушивали в высоком вакууме в течение ночи с получением 7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (57 мг, 65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 360,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 8,46 (2H, m), 8,18-8,23 (2H, m), 7,94 (2H, m), 7,72 (2H, m), 4,71 (1H, m), 4,21 (3H, s), 3,10 (2H, m), 2,61 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Пример 36. Синтез соединения 206

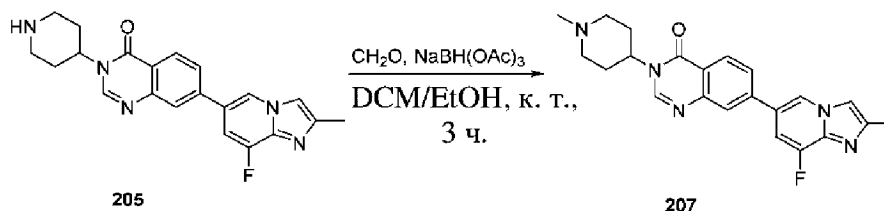
Синтез соединения 206



трет-Бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,25 ммоль), 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол (81 мг, 0,29 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (18 мг, 0,024 ммоль) и Cs_2CO_3 (239 мг, 0,74 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и H_2O (280 мкл) и нагревали при 90°C в течение 4 ч. в атмосфере аргона в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и соевым раствором (2 x 20 мл). Органическую фазу фильтровали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH в DCM . Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества. К твердому веществу добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с

получением остатка и остаток растворяли с помощью воды (10 мл). Данный водный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл) и нейтрализовали с помощью $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ с образованием суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 4°C в течение 4 часов и полученный осадок собирали путем вакуумного фильтрования, промывали холодной водой и высушивали в высоком вакууме в течение ночи с получением 7-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (75 мг, 81%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 378,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 8,59 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 8,47 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,06 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,57 (1H, d, $J=13,0$ Гц), 4,70 (1H, m), 4,24 (3H, s), 3,10 (2H, m), 2,59 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,79 (2H, m).

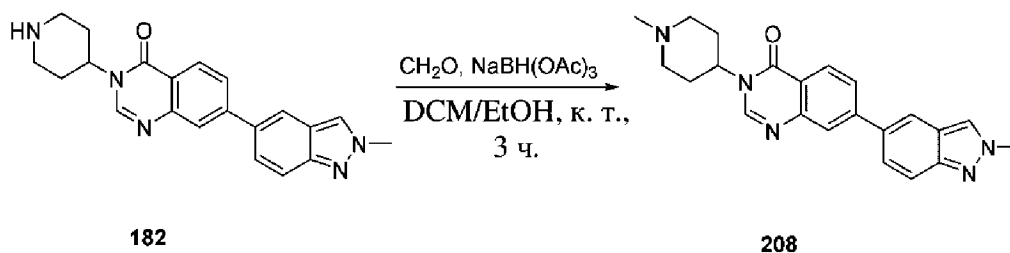
Пример 37. Синтез соединения 207



7-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-он (18 мг, 0,048 ммоль) растворяли в смеси DCM (500 мкл) и EtOH (150 мкл). К данному раствору добавляли формальдегид (37% в воде, 20 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (61 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 15 мл) и соевым раствором (2 x 15 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и растворитель удаляли *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 5-30% MeOH в DCM с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-она (12 мг, 64%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 9,01 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,86 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 4,60 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,11 (4H, m), 1,82 (2H, m).

Пример 38. Синтез соединения 208

Синтез соединения 208

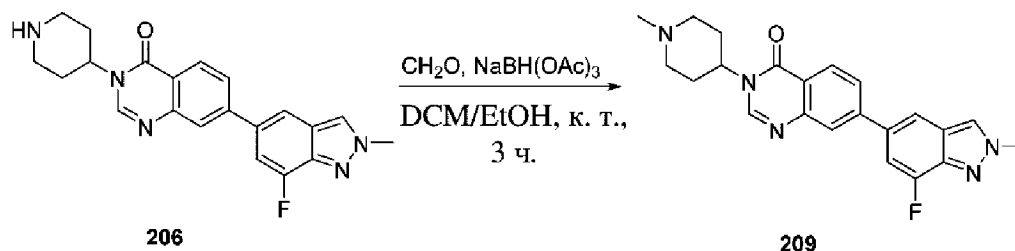


К 7-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3Н)-ону (20 мг,

0,056 ммоль) в смеси DCM (520 мкл) и EtOH (170 мкл) добавляли формальдегид (37% в воде, 23 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (71 мг, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 15 мл) и соевым раствором (2 x 15 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 5-30% MeOH в DCM с получением 7-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (17 мг, 81%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 8,48 (2H, d, $J=10,8$ Гц), 8,18-8,22 (2H, m), 7,92 (2H, d, $J=11,7$ Гц), 7,71 (2H, s), 4,61 (1H, m), 4,21 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,11 (4H, m), 1,82 (2H, m).

Пример 39. Синтез соединения 209

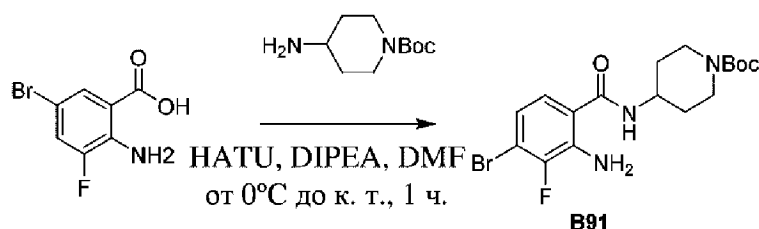
Синтез соединения 209



К 7-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-ону (25 мг, 0,066 ммоль) в смеси DCM (620 мкл) и EtOH (210 мкл) добавляли формальдегид (37% в воде, 27 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 мг, 0,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 15 мл) и соевым раствором (2 x 15 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 5-30% MeOH в DCM с получением 7-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (21 мг, 80%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 8,59 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,06 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,56 (1H, d, $J=13,3$ Гц), 4,61 (1H, m), 4,24 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,10 (4H, m), 1,82 (2H, m).

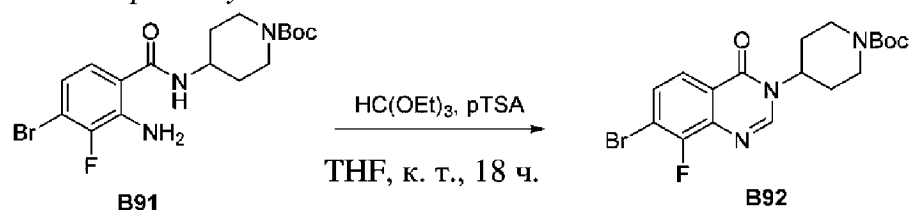
Пример 40. Синтез соединения 210

Синтез промежуточного соединения B91



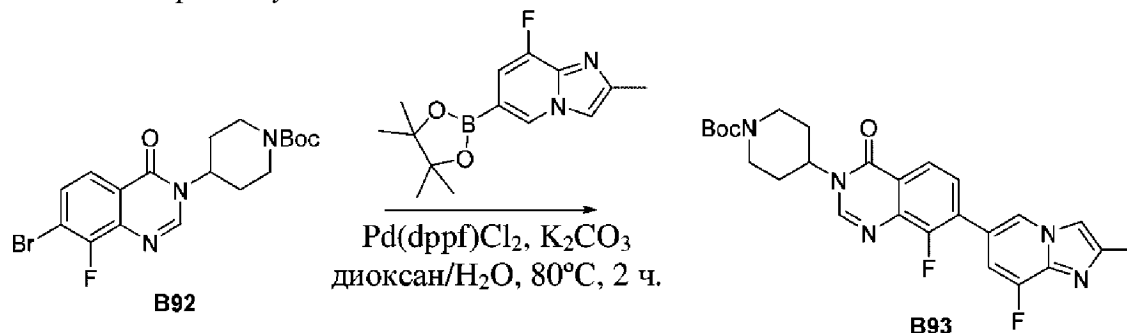
К раствору 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислоты (1,00 г, 4,27 ммоль) и *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (899 мг, 4,49 ммоль) в DMF (20 мл) последовательно добавляли DIPEA (2,23 мл, 12,8 ммоль) и HATU (1,95 г, 5,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем разделяли между этилацетатом (100 мл) и водным насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водным раствором NH₄Cl (насыщ.) (50 мл), водным раствором NaHCO₃ (насыщ.) (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бром-3-фторбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,76 г, 99%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 438,1, 440,1 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения B92



К раствору *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бром-3-фторбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 4,1 ммоль) в THF (40 мл) добавляли триэтилортоформиат (6,05 г, 40,8 ммоль) и pTSA (0,08 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч., затем разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ.) (2×50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-8-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 98%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 426,1, 428,1 [M+H]⁺.

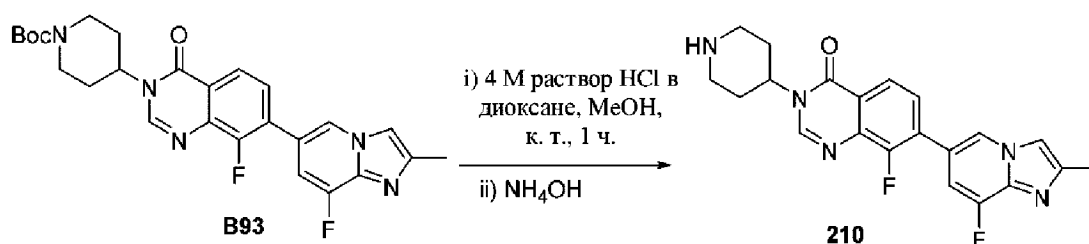
Синтез промежуточного соединения B93



Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-8-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (154 мг, 0,36 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (100 мг, 0,36 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) и K₂CO₃ (150 мг, 1,08 ммоль) в смеси диоксана (4,0 мл) и H₂O (1,0 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка и остаток очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии с применением градиента 0-10% MeOH/DCM с получением *трет*-бутил-4-(8-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (176 мг, 98%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 495,8 [M+H]⁺.

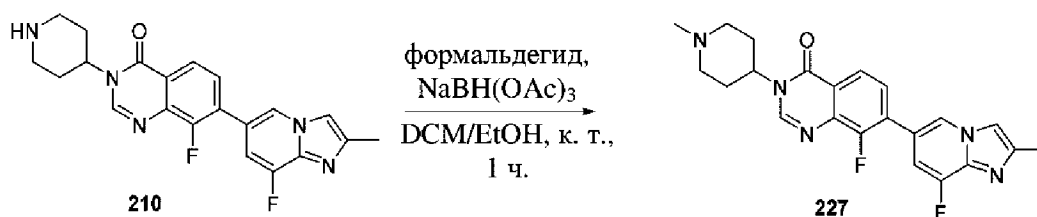
Синтез соединения 210



К раствору *трет*-бутил-4-(8-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата **6** (172 мг, 0,35 ммоль) в метаноле (4,0 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (6,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали с помощью 10% раствора гидроксида аммония (2 мл) и лиофилизировали с получением 8-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (101 мг, 74%). LCMS (ES, масса/заряд): 395,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,27 (2H, d, J=8,0 Гц), 8,14 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,54-7,58 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=11,6 Гц), 4,90 (1H, t, J=12,3 Гц), 3,24-3,29 (2H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,88-2,02 (4H, m).

Пример 41. Синтез соединения 227

Синтез соединения 227



Смесь 8-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (60 мг, 0,15 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 23 мг, 0,061 мл, 0,76 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в

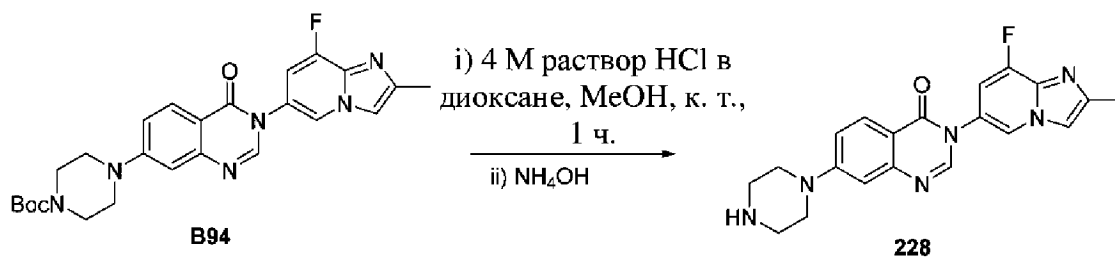
течение 1 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (193 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (10% MeOH в EtOAc)/DCM с добавкой 1% Et_3N с получением 8-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (25 мг, 40%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 409,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 400 МГц): δ_{H} 8,24 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 8,17 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,56 (1H, t, $J=7,5$ Гц), 7,50 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J=11,1$ Гц), 4,88 (1H, br s), 3,05 (2H, d, $J=11,4$ Гц), 2,52 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,23 (2H, s), 2,01 (4H, s).

Пример 42. Синтез соединения 228

Синтез промежуточного соединения B94

трет-Бутил-4-(3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат получали с применением процедуры, описанной в примере 3, где 2-метил-2H-индазол-5-амин заменяли на 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин на стадии 1, и затем применяли стадии 2 и 3 примера 3 с заменой 1-метилпиперазина на *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат на стадии 3. *трет*-Бутил-4-(3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат получали в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 228

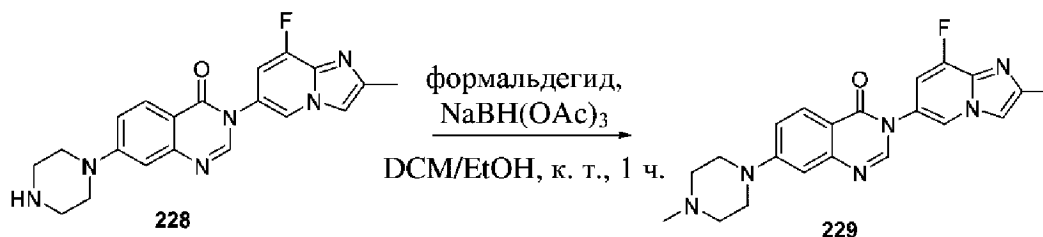


К раствору *трет*-бутил-4-(3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,10 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением белого твердого вещества, которое растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали с помощью 10% раствора гидроксида аммония (1 мл) и лиофилизировали с получением 3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (27 мг, 68%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 378,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{CH}_3\text{OH-}d_4$, 400 МГц)*: δ_{H} 8,51 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,76 (1H, s), 7,19-

7,26 (2H, m), 7,06 (1H, s), 3,52 (4H, m), 3,12 (4H, m), 2,46 (3H, s).

Пример 43. Синтез соединения 229

Синтез соединения 229



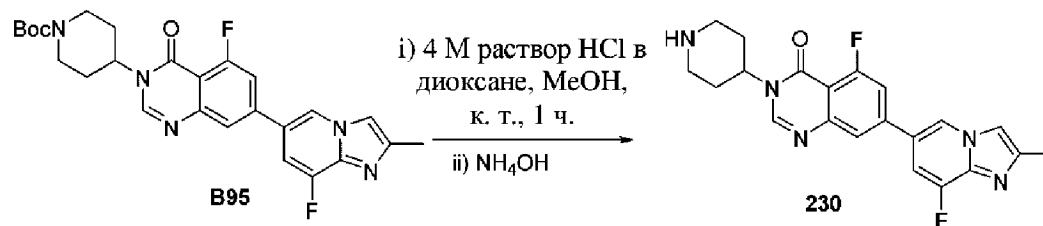
Смесь 3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (22 мг, 0,06 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 9 мг, 0,024 мл, 0,29 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (74 мг, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% ($\text{EtOAc}/10\% \text{ MeOH}/\text{DCM}$ с добавкой 1% Et_3N с получением 3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (5,5 мг, 24%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 392,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-d}_2$, 400 МГц): δ_{H} 8,12 (2H, d+S, $J=9,8$ Гц), 8,01 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J=9,1$ Гц), 7,04 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J=10,7$ Гц), 3,46 (4H, bs), 2,56 (4H, bs), 2,49 (3H, s), 2,34 (3H, s).

Пример 44. Синтез соединения 230

Синтез промежуточного соединения B95

трет-Бутил-4-(5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 61, с заменой 2-амино-5-бром-6-фторбензойной кислоты на 2-амино-5-бром-3-фторбензойную кислоту на стадии 1, и затем применением стадии 2 и стадии 3 примера 61. *трет*-Бутил-4-(5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 495,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 230

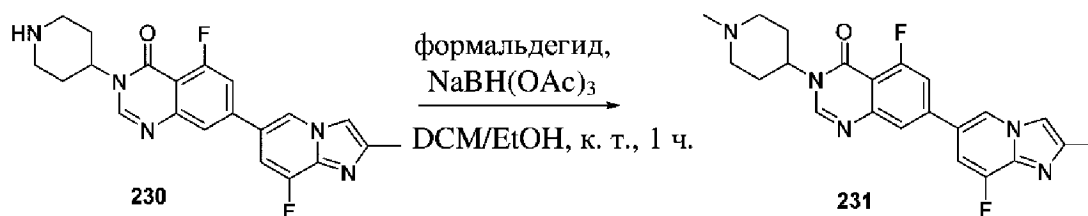


К раствору *трет*-бутил-4-(5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-

4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали с помощью 10% раствора гидроксида аммония (1 мл) и лиофилизировали с получением 5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (45 мг, 75%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 395,8 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,41 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=11,7 Гц), 7,30 (1H, d, J=11,4 Гц), 4,98 (1H, m), 3,62 (2H, d, J=13,1 Гц), 3,15 (2H, t, J=13,0 Гц), 2,51-2,61 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,16 (2H, d, J=13,5 Гц).

Пример 45. Синтез соединения 231

Синтез соединения 231



Смесь 5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (40 мг, 0,10 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 15 мг, 0,041 мл, 0,51 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)₃ (129 мг, 0,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (10% MeOH в EtOAc)/DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (17 мг, 41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 409,8 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,27 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,31-7,34 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,76-4,83 (1H, m), 3,01 (2H, d, J=11,5 Гц), 2,48 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,20 (2H, t, J=11,4 Гц), 1,96-2,05 (4H, m).

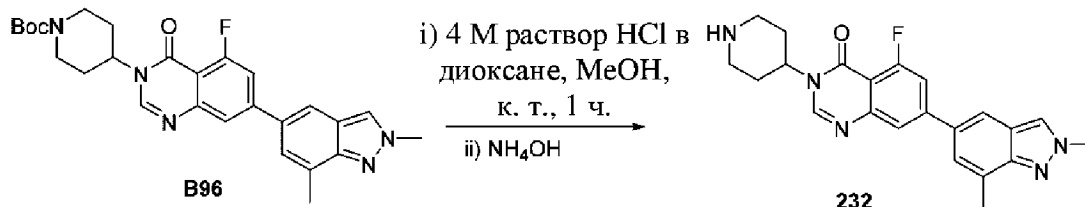
Пример 46. Синтез соединения 232

Синтез промежуточного соединения B96

трет-Бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 61, с заменой 2-амино-5-бром-6-фторбензойной кислоты на 2-амино-5-бром-3-фторбензойную кислоту на стадии 1, и затем применением стадии 2 и стадии 3 примера 61

с заменой 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола на 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин в качестве исходного материала на стадии 3. *трет*-Бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 492,2 [M+H]⁺.

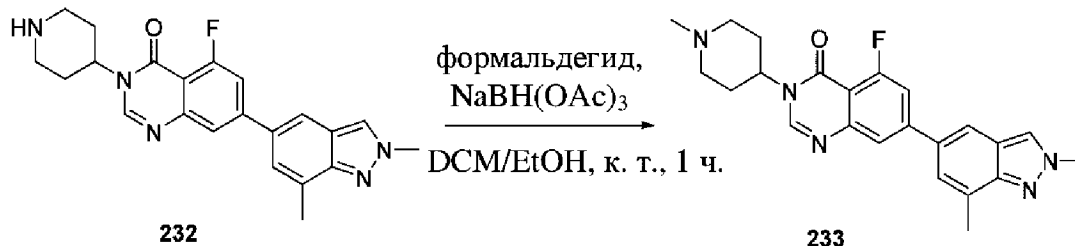
Синтез соединения 232



К раствору *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали с помощью 10% раствора гидроксида аммония (1 мл) и лиофилизировали с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (42 мг, 75%). LCMS (ES, масса/заряд): 391,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 8,15 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=14,1 Гц), 7,46 (1H, d, J=12,1 Гц), 7,38 (1H, s), 4,96-5,01 (1H, m), 4,27 (3H, s), 3,40 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,88-2,95 (2H, m), 2,70 (3H, s), 1,97-2,08 (4H, m).

Пример 47. Синтез соединения 233

Синтез соединения 233



Смесь 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (50 мг, 0,13 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 19 мг, 0,052 мл, 0,64 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)₃ (162 мг, 0,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали

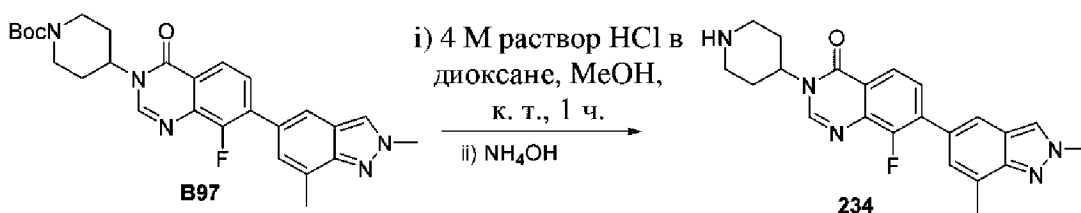
посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (10% MeOH в EtOAc)/DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (20 мг, 39%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 405,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 8,14 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=12,1 Гц), 7,37 (1H, s), 4,85-4,93 (1H, m), 4,27 (3H, s), 3,02-3,05 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,18-2,25 (2H, m), 1,99 (4H, bs).

Пример 48. Синтез соединения 234

Синтез промежуточного соединения B97

трет-Бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 61, где 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин заменяли 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазолом на стадии 3. *трет*-Бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 492,2 [M+H]⁺

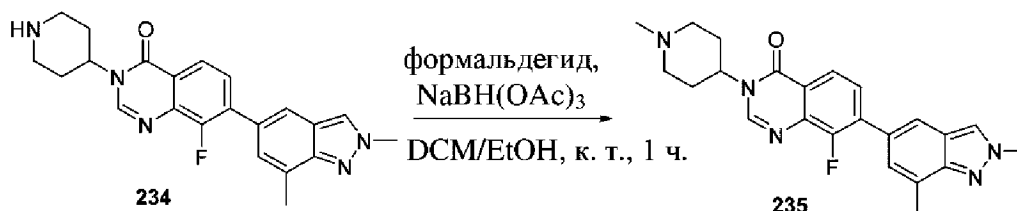
Синтез соединения 234



К раствору *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (103 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (4,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 50% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением твердого вещества, которое растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали с помощью 10% раствора гидроксида аммония (1 мл) и лиофилизировали с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (70 мг, 85%). LCMS (ES, масса/заряд): 391,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 8,24 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,98 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,63 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,30 (1H, s), 4,97 (1H, t, J=12,2 Гц), 4,28 (3H, s), 3,30 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,87 (2H, t, J=12,0 Гц), 2,70 (3H, s), 2,02 (2H, d, J=11,7 Гц), 1,85-1,94 (2H, m).

Пример 49. Синтез соединения 235

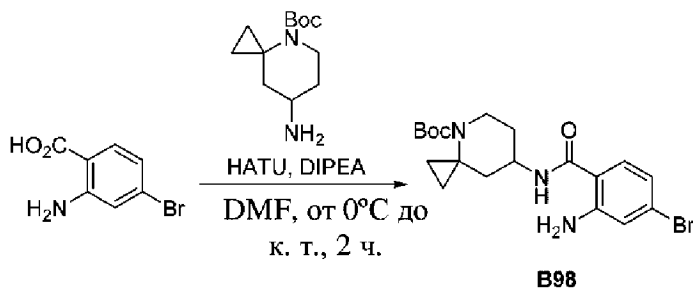
Синтез соединения 235



Смесь 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (41 мг, 0,11 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 16 мг, 0,043 мл, 0,52 ммоль) в DCM (6 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (133 мг, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (10% MeOH в EtOAc)/DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (6,5 мг, 15%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 405,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ¹H ЯМР ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-d}_2$, 400 МГц): δ_{H} 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,02 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,62 (1H, t, $J=7,6$ Гц), 7,30 (1H, s), 4,76-4,83 (1H, m), 4,25 (3H, s), 3,01 (2H, d, $J=11,2$ Гц), 2,65 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,17-2,23 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m).

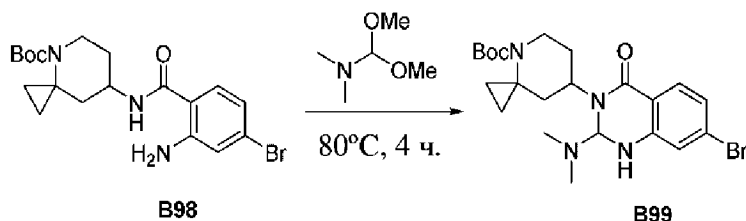
Пример 50. Синтез соединения 236

Синтез промежуточного соединения B98



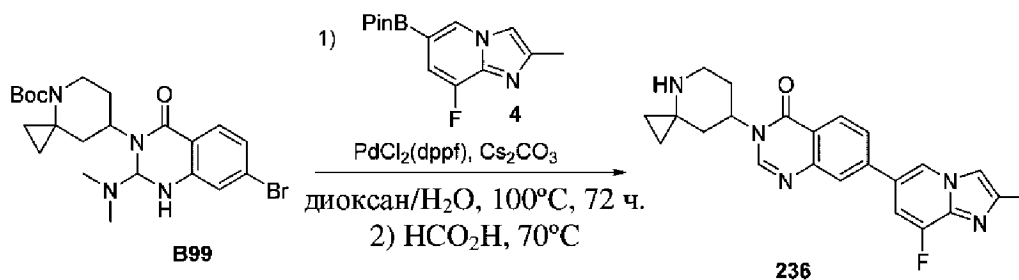
2-Амино-4-бромбензойную кислоту **1** (500 мг, 2,31 ммоль) и *трет*-бутил-7-амино-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (573 мг, 2,41 ммоль) растворяли в DMF (11,6 мл) и охлаждали на ледяной бане. К данному раствору по каплям добавляли DIPEA (1,2 мл, 6,94 ммоль) с последующим добавлением HATU (968 мг, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры в течение 2 ч., затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и соевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-7-(2-амино-4-бромбензамидо)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (948 мг, 97%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 446,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Синтез промежуточного соединения B99



трет-Бутил-7-(2-амино-4-бромбензамидо)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (500 мг, 1,18 ммоль) и диметилацеталь N,N-диметилформамида (3,1 мл, 23,6 ммоль) объединяли и нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором (2 x 30 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток растирали в порошок с ТВМЕ (20 мл), твердое вещество собирали путем фильтрования и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-7-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (466 мг, 83%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 479,2 [M+H]⁺.

Синтез соединения 236

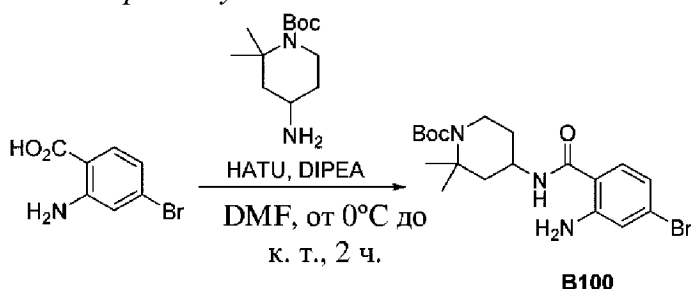


трет-Бутил-7-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (120 мг, 0,25 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (83 мг, 0,30 ммоль), PdCl₂(dppf) (18 мг, 0,025 ммоль) и Cs₂CO₃ (408 мг, 1,25 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и H₂O (280 мкл) и нагревали при 100°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и соевым раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH в DCM. Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением твердого вещества. К твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (3 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка и остаток растворяли в воде (6 мл). Водную фазу промывали с помощью DCM (2 x 5 мл) и нейтрализовали с помощью (NH₄)₂CO₃ с образованием суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 4°C и осадок собирали путем

вакуумного фильтрования. Твердое вещество промывали холодной водой и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение ночи с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)хиназолин-4(3H)-она (36 мг, 36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,00 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,03 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,85 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=12,6 Гц), 4,90 (1H, m), 3,04 (1H, d, J=13,4 Гц), 2,72 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,85-1,98 (2H, br m), 1,23 (1H, d, J=12,2 Гц), 0,60 (1H, m), 0,45 (4H, m).

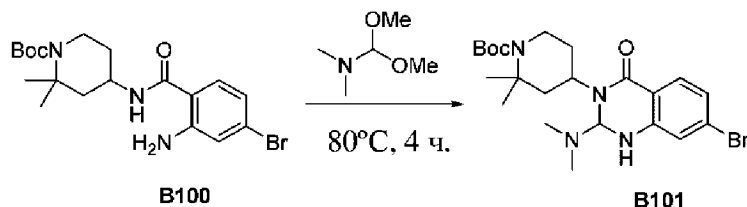
Пример 51. Синтез соединения 237

Синтез промежуточного соединения B100



2-Амино-4-бромбензойную кислоту (500 мг, 2,31 ммоль) и *трет*-бутил-4-амино-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (577 мг, 2,50 ммоль) растворяли в DMF (11,6 мл) и охлаждали на ледяной бане. К данному раствору по каплям добавляли DIPEA (1,2 мл, 6,94 ммоль) с последующим добавлением HATU (968 мг, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бромбензамидо)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (961 мг, 97%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 448,1 [M+Na]⁺.

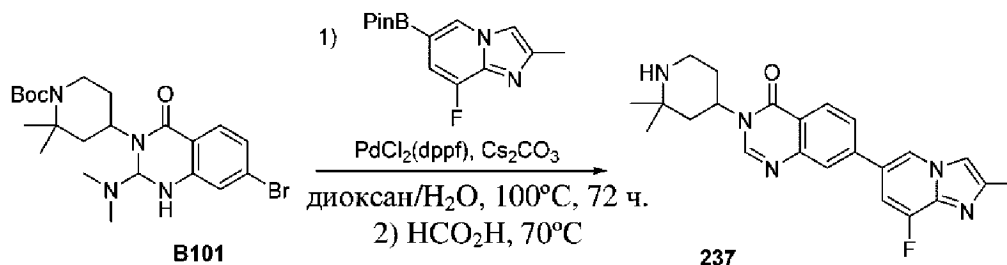
Синтез промежуточного соединения B101



трет-Бутил-4-(2-амино-4-бромбензамидо)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,18 ммоль) и диметилацеталь N,N-диметилформамида (3,1 мл, 23,6 ммоль) объединяли в герметично закупоренной пробирке и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором (2 x 30 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка.

Остаток растирали в порошок с TBME (20 мл), твердое вещество собирали путем фильтрования и следовые количества растворителя удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (463 мг, 82%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 481,2 [M+H]⁺.

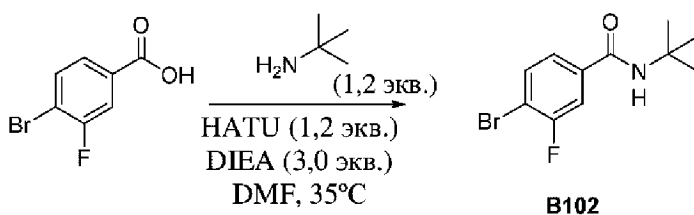
Синтез соединения 237



трет-Бутил-4-(7-бром-2-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,25 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (83 мг, 0,30 ммоль), PdCl₂(dppf) (18 мг, 0,025 ммоль) и Cs₂CO₃ (408 мг, 1,25 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и H₂O (280 мкл) и нагревали при 100°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и соевым раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH в DCM. Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением твердого вещества. К твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (3 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 5-70% MeCN в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, нейтрализовали с помощью (NH₄)₂CO₃ и лиофилизировали с получением 3-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-она (49 мг, 48%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 406,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,00 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,46 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,04 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,92 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Гц), 7,86 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,69 (1H, d, J=12,6 Гц), 4,98 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,76-2,01 (4H, br m), 1,23 (3H, s), 1,18 (3H, s).

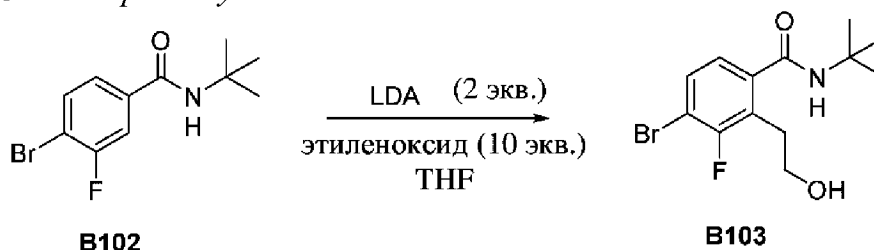
Пример 52. Синтез соединения 188

Синтез промежуточного соединения B102



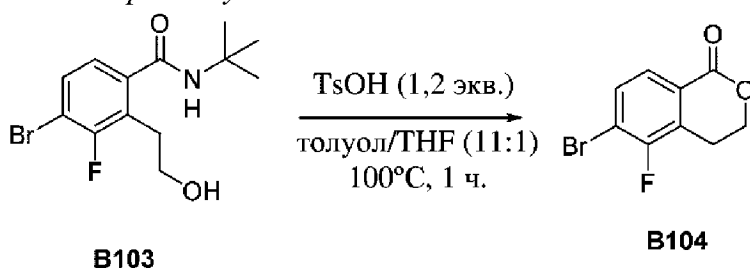
Смесь 4-бром-3-фторбензойной кислоты (1,0 г, 4,56 ммоль, 1,00 экв.), DMF (20,0 мл), 2-метилпропан-2-амин (0,4 г, 5,48 ммоль, 1,20 экв.), HATU (2,1 г, 5,45 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (1,7 г, 13,69 ммоль, 3,00 экв.) перемешивали в течение 4 ч. при 35°C. Реакционную смесь гасили водой (40 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1/2 насыщенного водного раствора NaCl (3×100 мл) и насыщенного водного раствора NaCl (1×100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением 4-бром-N-трет-бутил-3-фторбензамида в виде твердого вещества (1,0 г, 79,8%). LCMS (ES, масса/заряд): 274 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B103



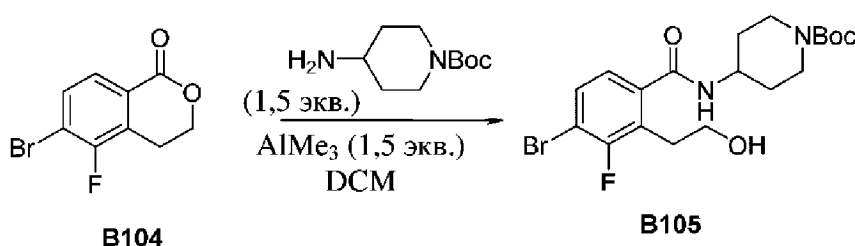
Раствор 4-бром-N-трет-бутил-3-фторбензамида (900,0 мг, 3,28 ммоль, 1,00 экв.) в THF (18,00 мл) выдерживали в атмосфере азота. К раствору по каплям добавляли литиобис(пропан-2-ил)амин (703,3 мг, 6,56 ммоль, 2,00 экв.) при перемешивании при -60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -45°C. К реакционной смеси добавляли этиленоксид (1446,2 мг, 32,83 ммоль, 10,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем гасили с помощью 1/2 насыщенного водного раствора NaCl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением 4-бром-N-трет-бутил-3-фтор-2-(2-гидроксиэтил)бензамида (800 мг, 76,5%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 318 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B104



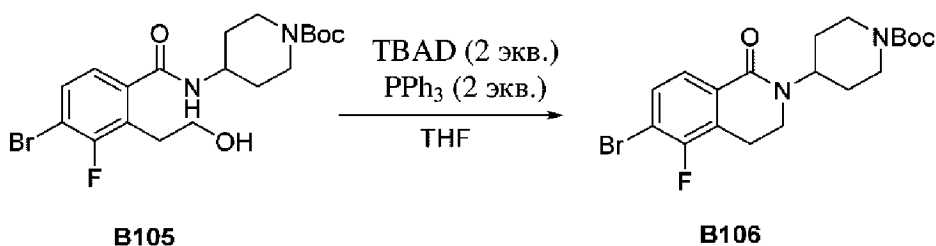
Смесь 4-бром-N-трет-бутил-3-фтор-2-(2-гидроксиэтил)бензамида (700,0 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.), толуола (35,00 мл), THF (3,50 мл), TsOH (454,6 мг, 2,64 ммоль, 1,20 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем гасили с помощью 1/2 насыщенного водного раствора NaCl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением 6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (530 мг, 98,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 245 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B105



К трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилату (527,1 мг, 2,63 ммоль, 1,50 экв.) в DCM (5,00 мл) по каплям добавляли AlMe₃ (189,7 мг, 2,63 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C при перемешивании в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-он (430,0 мг, 1,75 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и в течение дополнительного 1 ч. при 40°C. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением трет-бутил-4-[4-бром-3-фтор-2-(2-гидроксиэтил)бензамидо]пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 78,1%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 445 [M+H]⁺.

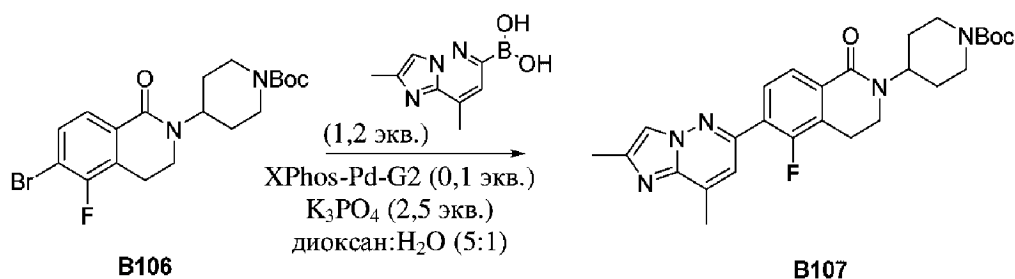
Синтез промежуточного соединения B106



К смеси трет-бутил-4-[4-бром-3-фтор-2-(2-гидроксиэтил)бензамидо]пиперидин-1-

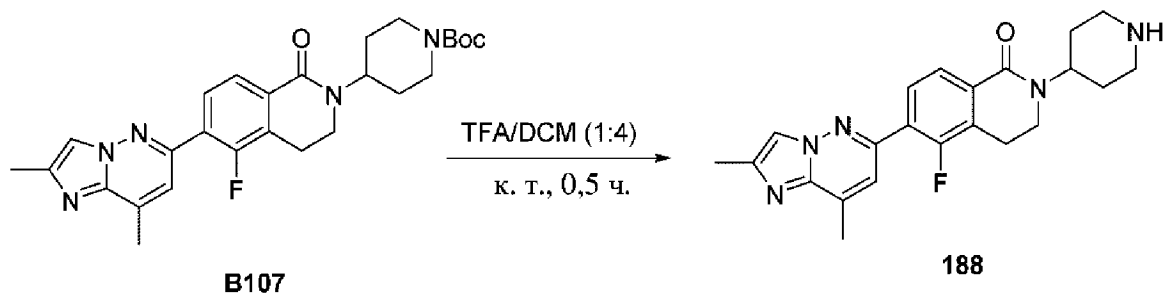
карбоксилата (700,0 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), THF (70 мл) и PPh_3 (824,5 мг, 3,14 ммоль, 2,00 экв.) по каплям добавляли TBAD (723,8 мг, 3,14 ммоль, 2,00 экв.) при перемешивании при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем гасили водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением трет-бутил-4-(6-бром-5-фтор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 89,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B107



Смесь трет-бутил-4-(6-бром-5-фтор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80,0 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илбороновой кислоты (42,91 мг, 0,224 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (водн.) (119,2 мг, 0,56 ммоль, 3,00 экв.), H_2O (0,8 мл, 44,407 ммоль, 237,20 экв.), диоксана (4 мл, 47,216 ммоль, 252,20 экв.) и предкатализатора XPhos 2-го поколения (14,73 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в течение 6 ч. при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-5-фтор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 64,93%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

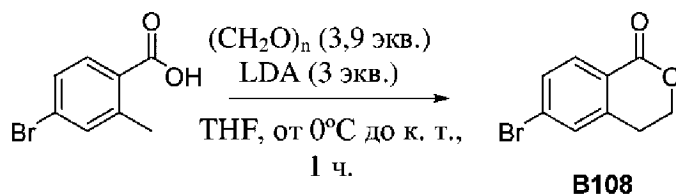
Синтез соединения 188



Смесь трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,101 ммоль, 1,00 экв.), DCM (2,0 мл) и TFA (0,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC (колонка Xselect CSH OBD, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: CAN; градиент от 5% В до не более 45% В за 8 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (21,8 мг, 54,37%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H -ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,75 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=2,3, 1,2$ Гц, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 3,53 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,02 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,61 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,63 (qd, $J=11,8, 3,9$ Гц, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H).

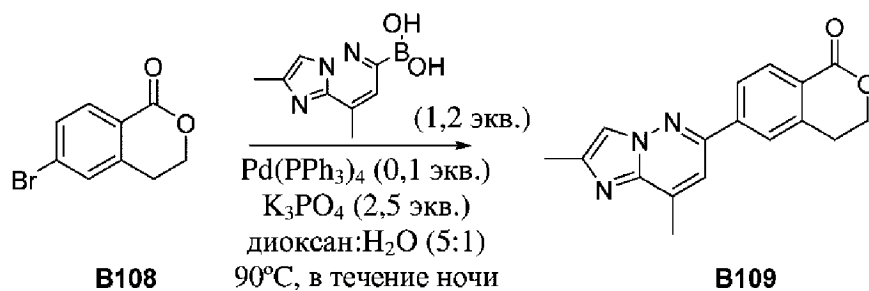
Пример 53. Синтез соединений 267-270, 281 и 282

Синтез промежуточного соединения B108



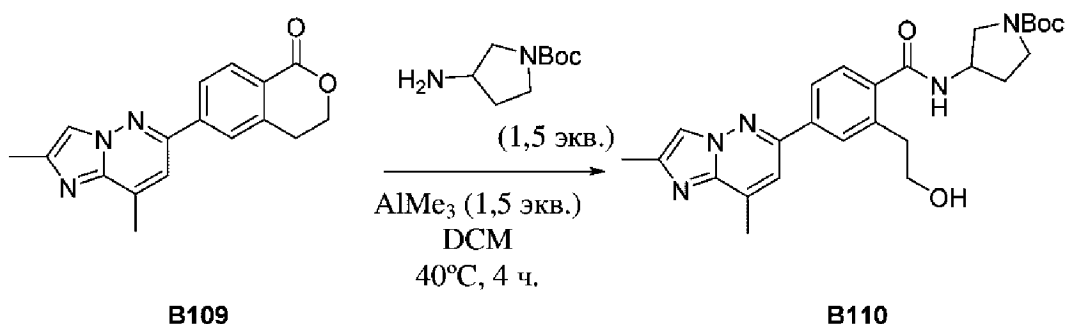
К 4-бром-2-метилбензойной кислоте (49,0 г, 227,85 ммоль, 1,00 экв.) в THF (500 мл) по каплям добавляли LDA (24,4 г, 227,85 ммоль, 1 экв.) при -40°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -40°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляли параформальдегид (82,1 г, 911,43 ммоль, 4 экв.) при 15°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью 3 н. HCl (500 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×1000 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (10:01) с получением 6-бром-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (5,5 г, 10,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B109



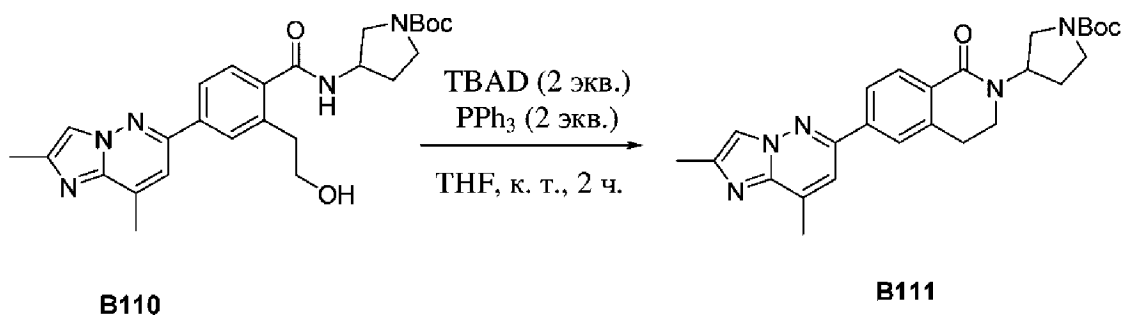
Раствор 6-бром-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (4,1 г, 18,05 ммоль, 1,00 экв.), 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илбороновой кислоты (4,1 г, 21,66 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,1 г, 1,81 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (9,6 г, 45,14 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (10:01) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (3,0 г, 56,6%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B110



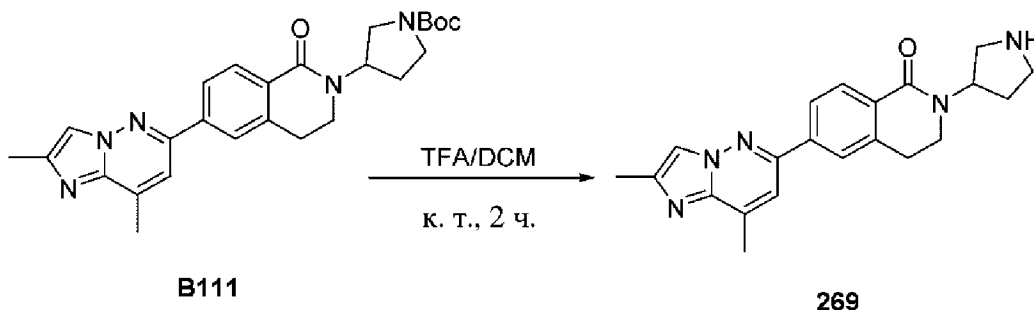
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (139,4 мг, 0,75 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (4 мл) по каплям добавляли AlMe_3 (24,6 мг, 0,34 ммоль, 0,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-он (200,0 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при 40°C. Полученную смесь разбавляли водой (40,0 мл), затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×40 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 смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96:04) с получением трет-бутил-3-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(2-гидроксиэтил)бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (230,0 мг, 70,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B111



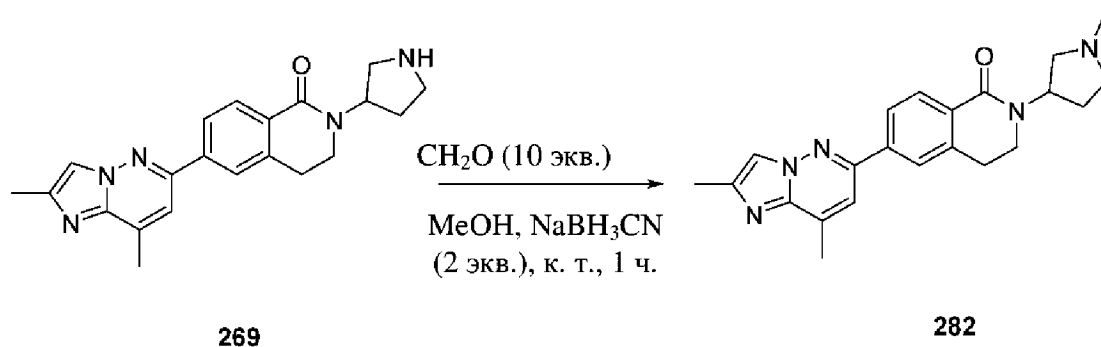
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(4-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(2-гидроксиэтил)-бензамидо)пирролидин-1-карбоксилата (230,0 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) и PPh_3 (251,6 мг, 0,96 ммоль, 2 экв.) в THF (25 мл) по каплям добавляли TBAD (220,6 мг, 0,96 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (0:1) с получением трет-бутил-3-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (120,0 мг, 54,21%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 269



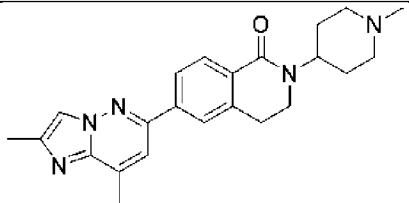
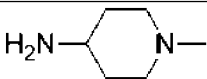
Раствор трет-бутил-3-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (120,0 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в TFA (0,75 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(пирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (150 мг) в виде масла. Неочищенный продукт (75 мг) очищали посредством препаративной HPLC (колонок: XBridge Prep OBD C18, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 35% В за 8 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(пирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (12,2 мг, 12,9%) в виде твердого вещества.

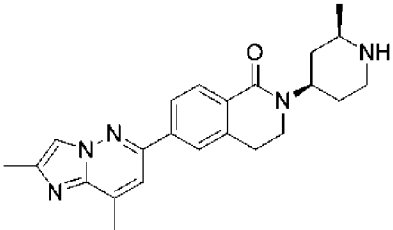
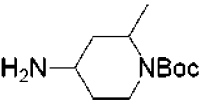
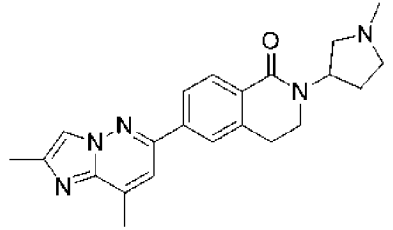
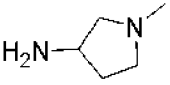
Синтез соединения 282

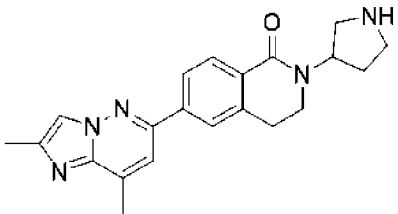
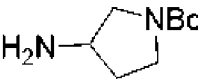
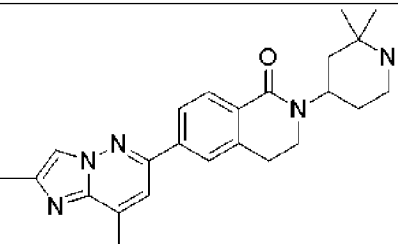
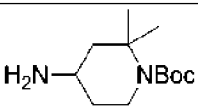


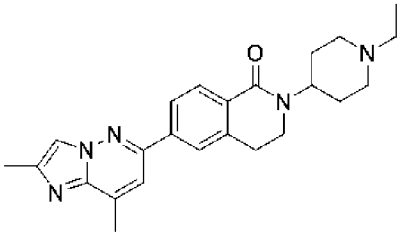
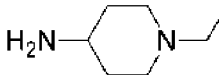
Раствор 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(пирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (75,0 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и CH_2O (62,3 мг, 2,07 ммоль, 10 экв.) в метаноле (2 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли NaBH_3CN (26,1 мг, 0,41 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре, затем фильтровали. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 10% В до 65% В за 8 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (29,8 мг, 36,6%) в виде твердого вещества.

Соединения 267-270, 281 и 282 получали в соответствии с процедурами, указанными в данном документе, указанными в данном примере 53 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) $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР δ
 268		390	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,45 (tt, $J=12,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,49 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,80 (qd, $J=12,2$,

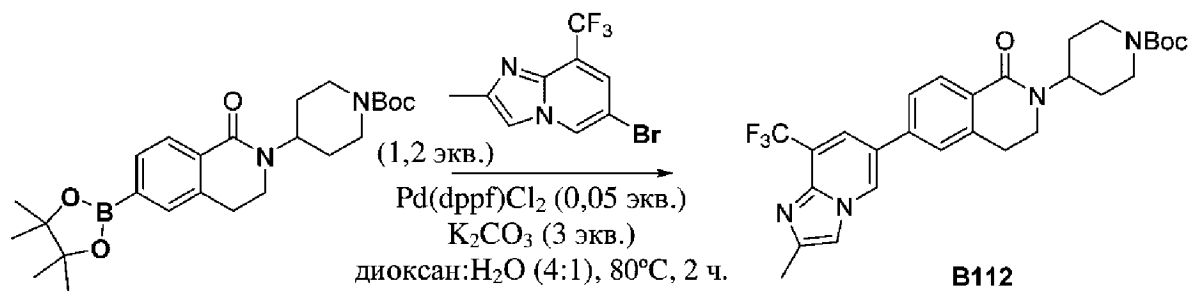
			3,9 Гц, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H)
 281	 H₂N—C₆H₁₁—NBoc	390	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,57 (tt, J=12,1, 4,2 Гц, 1H), 3,48 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,01 (q, J=5,2, 4,3 Гц, 3H), 2,69-2,58 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,54 (tdd, J=16,5, 10,2, 3,7 Гц, 3H), 1,27 (q, J=11,6 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H)
 282	 H₂N—C₄H₇—NMe	376	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, J=10,4 Гц, 3H), 7,69 (s, 1H), 5,27 (dt, J=9,0, 4,8 Гц, 1H), 3,64 (p, J=6,1 Гц, 2H), 3,06 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,84 (t, J=9,2 Гц, 1H), 2,74 (dd, J=10,0, 3,6 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,78 (ddt, J=13,7, 7,9, 3,9 Гц, 1H)

 269		362	(400 MΓ_ц, DMSO-d₆) δ 8,05-7,96 (m, 3H), 7,94 (d, J=1,7 Γ_ц, 1H), 7,61 (q, J=1,1 Γ_ц, 1H), 5,10 (ddd, J=14,5, 8,5, 5,8 Γ_ц, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 4H), 2,81 (td, J=11,7, 11,2, 6,4 Γ_ц, 2H), 2,63 (d, J=1,1 Γ_ц, 3H), 2,44 (d, J=0,8 Γ_ц, 3H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,75 (dq, J=13,6, 7,1 Γ_ц, 1H)
 267		404	(400 MΓ_ц, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,1 Γ_ц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, J=1,3 Γ_ц, 1H), 4,92-4,79 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,6 Γ_ц, 2H), 3,03 (dd, J=8,0, 4,3 Γ_ц, 4H), 2,60 (d, J=1,0 Γ_ц, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,59 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,24 (d, J=16,7 Γ_ц, 6H)

 270	 404	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,69 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,50 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,5 Гц, 4H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,41 (s, 5H), 2,09 (m, 2H), 1,81 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,60 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H)
---	---	---

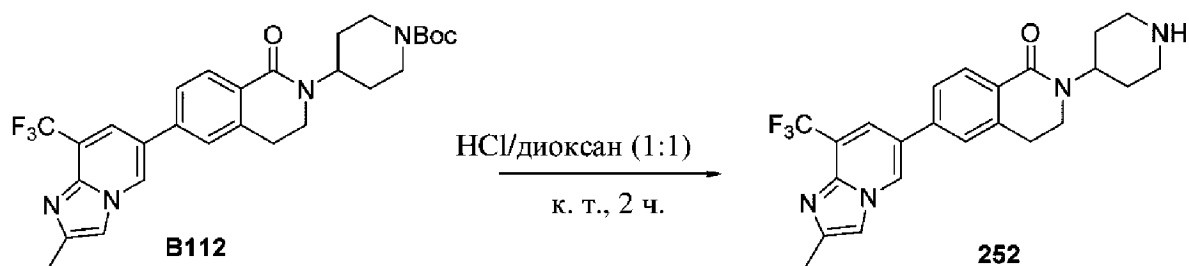
Пример 54. Синтез соединения 252

Синтез промежуточного соединения B112



К смеси трет-бутил-4-[1-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (90,00 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (66,04 мг, 0,236 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) частями добавляли Pd(dppf)Cl₂ (7,21 мг, 0,010 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (81,76 мг, 0,591 ммоль, 3,00 экв.) при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 47,97%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 529 [M+H]⁺.

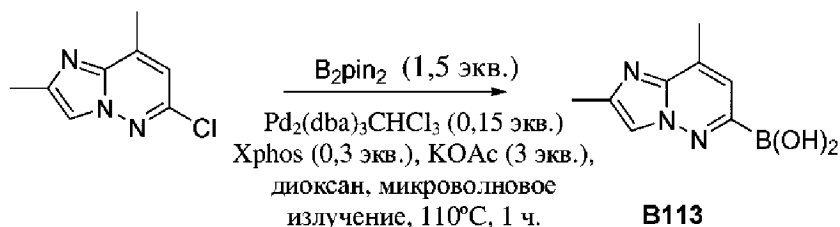
Синтез соединения 252



К трет-бутил-4-[6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилату (50,00 мг, 0,095 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 15% В до 65% В за 8 мин.) с получением 6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (7,1 мг, 17,52%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 4,71-4,60 (m, 1H), 3,48 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,21 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

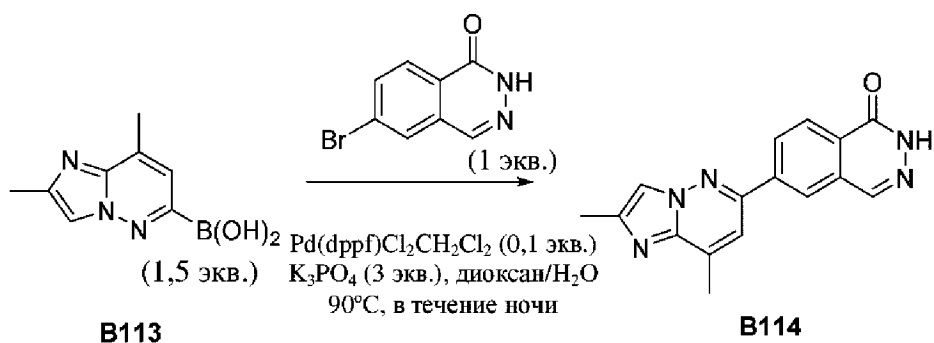
Пример 55. Синтез соединений 264-266, 271-275 и 277-280

Синтез промежуточного соединения B113



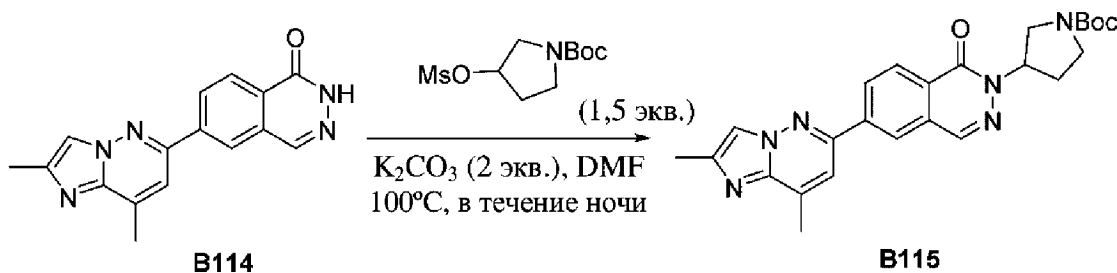
Смесь 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина (4,50 г, 24,77 ммоль, 1,00 экв.), B_2pin_2 (6,92 г, 27,25 ммоль, 1,1 экв.), KOAc (7,30 г, 74,33 ммоль, 3 экв.), Xphos (1,18 г, 2,47 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1,28 г, 1,24 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (135 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1 ч. при 110°C. Полученную смесь фильтровали с получением промежуточного соединения B113. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B114



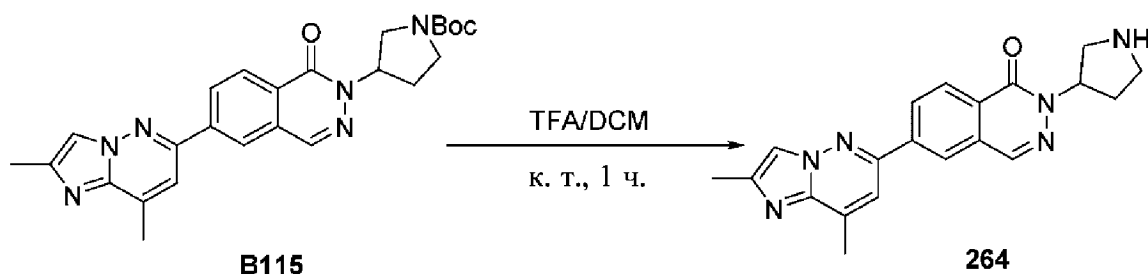
Смесь 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илбороновой кислоты (3,44 г, 17,99 ммоль, 1,5 экв.), 6-бром-2Н-фалазин-1-она (2,7 г, 11,998 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (7,64 г, 35,99 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0,98 г, 1,20 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (150 мл) и воде (30 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2Н-фалазин-1-она (3,3 г, 94,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 292 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B115



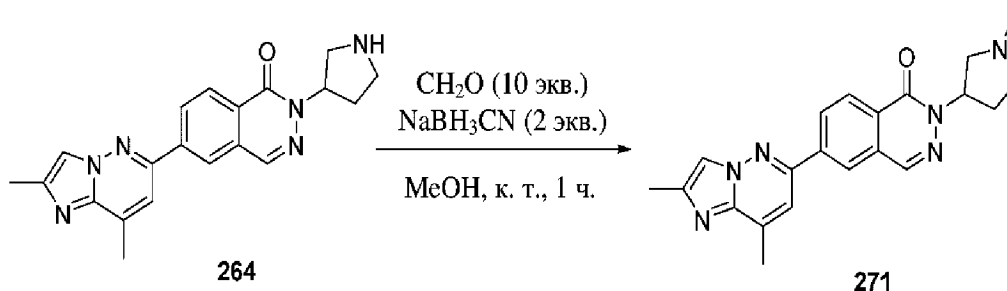
Смесь 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2Н-фалазин-1-она (220,0 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-(метансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (300,5 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (313,1 мг, 2,26 ммоль, 3 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксофалазин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (270,0 мг, 77,6%) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 461 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 264



Раствор трет-бутил-3-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксофталазин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (270,0 мг, 0,58 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (3 мл) и TFA (0,75 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 45% В за 8 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(пирролидин-3-ил)фталазин-1-она (23 мг, 10,8%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

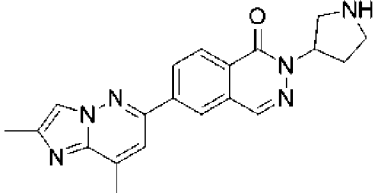
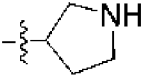
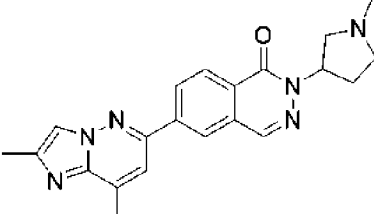
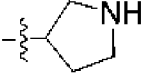
Синтез соединения 271

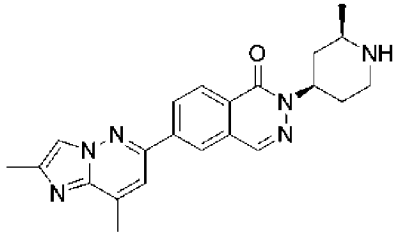
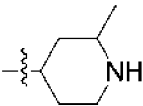
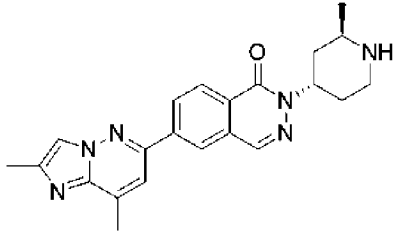
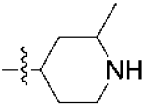


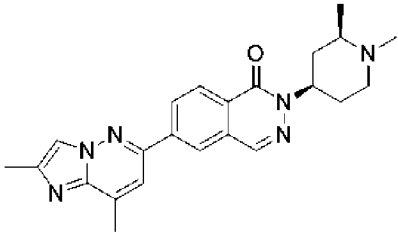
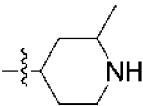
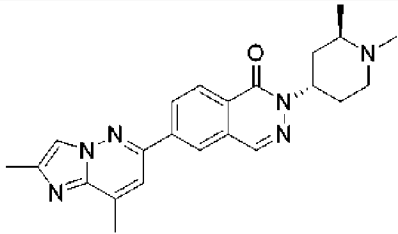
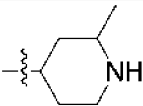
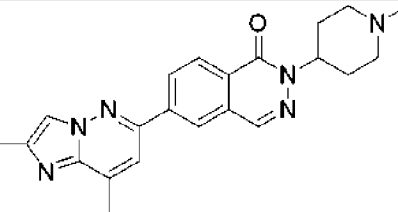
Смесь 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(пирролидин-3-ил)фталазин-1-она (200,0 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) и HCHO (166,4 мг, 5,55 ммоль, 10 экв.) в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли NaBH_3CN (69,7 мг, 1,11 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 45% В до 67% В за 8 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(1-метилпирролидин-3-ил)фталазин-1-она (10,9 мг, 5,2%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

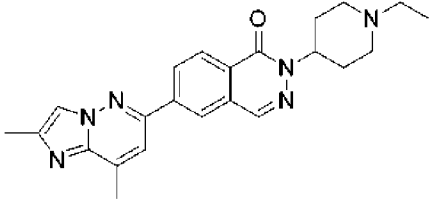
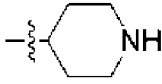
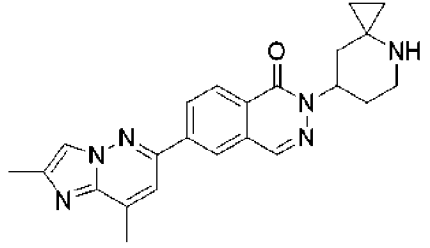
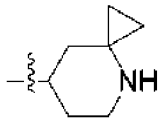
Соединения 264-266, 271-275, 277-280 получали в соответствии с процедурами, указанными в данном документе, указанными в данном примере 55 и в общем описанными схемой D. В таблице ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

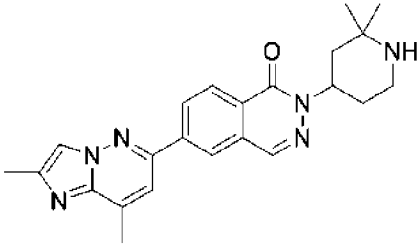
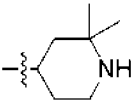
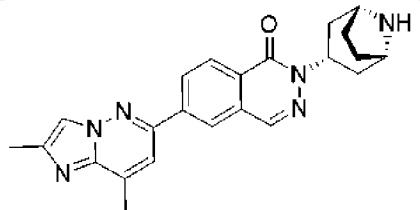
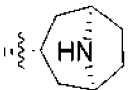
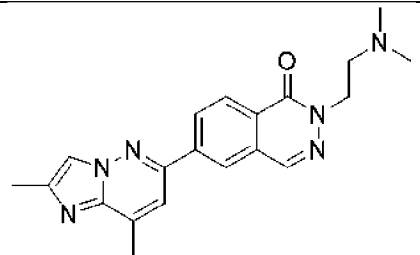
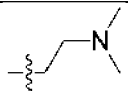
№ и структура соединения	Реагент	LCMS (ESI,	^1H ЯМР δ
--------------------------	---------	------------	---------------------------

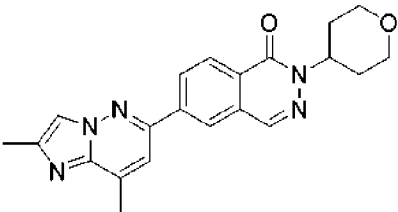
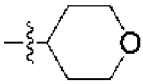
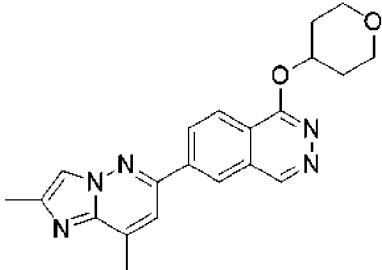
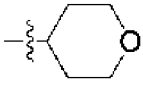
	для реакции сочетания	масса/заряд) [M+H] ⁺	
 264		361	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J=7,0 Гц, 2H), 8,45 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,49 (dt, J=12,2, 4,8 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=11,9, 7,4 Гц, 1H), 3,05 (dt, J=11,3, 7,4 Гц, 1H), 2,91 (ddd, J=18,2, 11,3, 6,5 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21-1,97 (m, 2H)
 271		375	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61 (d, J=1,8 Гц, 2H), 8,49 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,66-5,54 (m, 1H), 2,99 (dd, J=9,3, 7,9 Гц, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,59 (dd, J=9,3, 6,3 Гц, 1H), 2,43 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (ddt, J=12,8, 9,8, 4,9 Гц, 1H), 2,12 (ddt, J=12,9, 7,7, 5,1 Гц, 1H)

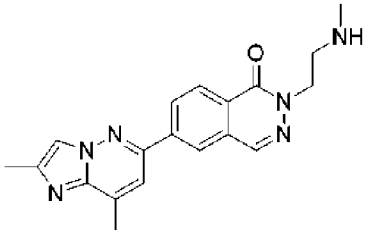
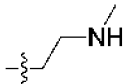
 272		389	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,05 (tt, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 3,23 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,05 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,90 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,86 (td, J=45,6, 42,0, 11,5 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,2 Гц, 3H)
 273		389	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J=2,2 Гц, 2H), 8,41 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,21 (tt, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,33 (dt, J=6,9, 4,8 Гц, 1H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,63 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,42 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,05 (ddd, J=13,3, 9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,77 (dq, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 1,59 (dtd, J=13,0, 4,8, 1,4 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H)

 277		403	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,51 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 2,93 (dt, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 2,67-2,63 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (s, 4H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,75 (q, J=9,0, 6,9 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,1 Гц, 3H)
 278		403	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64-8,55 (m, 2H), 8,50 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,65 (s, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (td, J=11,9, 4,7 Гц, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,65 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,08 (d, J=6,6 Гц, 3H)
 265		389	(400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,55 (m, 2H), 8,49 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,87 (dd, J=11,2, 6,9 Гц, 1H), 2,92 (d, J=7,7 Гц,

			2H), 2,64 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 4H), 1,82-1,71 (m, 2H)
 266		403	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,64-8,57 (m, 2H), 8,50 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (q, J=7,2, 6,5 Гц, 2H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,78 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H)
 274		401	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60-8,55 (m, 2H), 8,47 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,15 (tt, J=11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,79 (td, J=12,9, 3,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (t, J=11,6 Гц, 1H), 1,92 (qd, J=12,3, 4,3 Гц, 1H), 1,81 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1,20 (dq, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 0,65 (ddd, J=9,6, 5,7, 3,6 Гц, 1H), 0,60-0,53 (m, 1H), 0,50

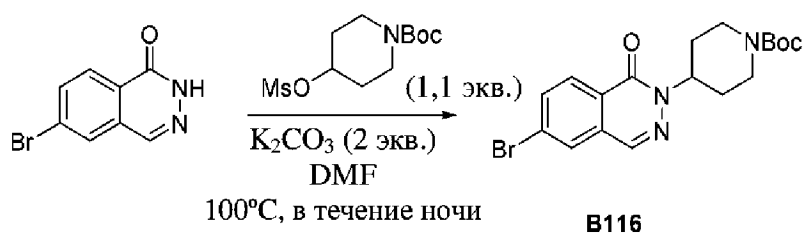
			(dt, J=9,4, 4,0 Гц, 1H), 0,42 (ddd, J=9,0, 5,8, 3,2 Гц, 1H)
 279		403	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67-8,59 (m, 2H), 8,52 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,76 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)
 280		401	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62-8,57 (m, 2H), 8,49 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,38 (d, J =8,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,27 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,55 (d, J=8,3 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (dt, J=13,3, 8,2 Гц, 2H), 1,75-1,59 (m, 6H)
		363	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,49-8,40 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 4,55 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,56 (q, J=5,8 Гц, 2H), 2,88 (d, J=4,7 Гц, 6H),

			2,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
 275		376	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66-8,60 (m, 2H), 8,52 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,16 (tt, J=11,6, 4,1 Гц, 1H), 4,01 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 2H), 3,54 (dd, J=12,6, 10,6 Гц, 2H), 2,66 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (qd, J=12,2, 4,5 Гц, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,24 (s, 1H)
		376	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,43 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,80 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,64 (tt, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 3,97 (dt, J=11,5, 4,5 Гц, 2H), 3,62 (ddd, J=11,7, 8,9, 3,0 Гц, 2H), 2,66 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,44 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,85 (dtd, J=12,8, 8,7, 3,9 Гц, 2H)

		349	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)
---	---	-----	---

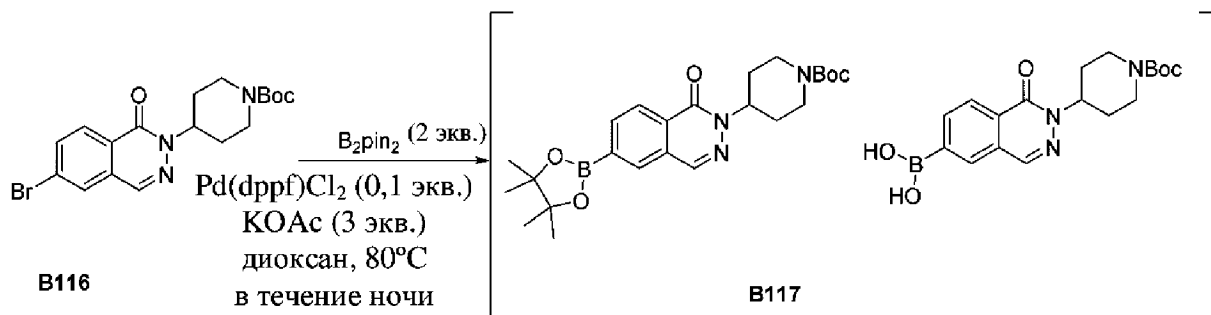
Пример 56. Синтез соединений 248-251 и 253-263

Синтез промежуточного соединения B116



Смесь 6-бром-2H-фталазин-1-она (2,00 г, 8,88 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,73 г, 9,77 ммоль, 1,10 экв.) и K₂CO₃ (2,46 г, 17,77 ммоль, 2,00 экв.) в DMF (40,00 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл), затем 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 смесью PE/EA (72/28) с получением трет-бутил-4-(6-бром-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,90 г, 79,92%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 408 [M+H]⁺.

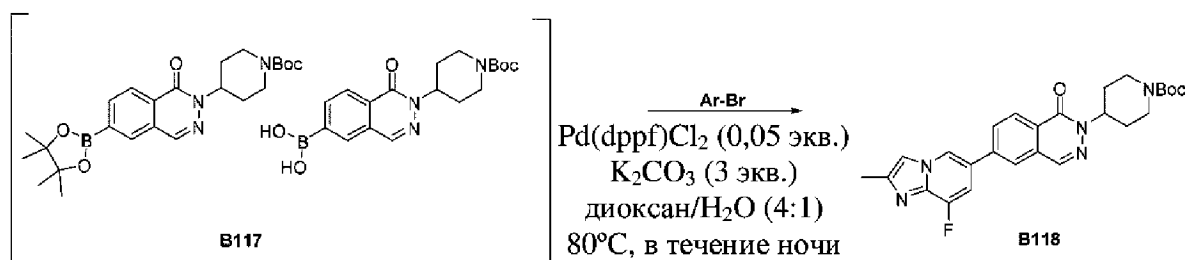
Синтез промежуточного соединения B117



Смесь трет-бутил-4-(6-бром-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,60 г, 6,36 ммоль, 1,00 экв.), B₂PIN₂ (3,23 г, 12,73 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,52 г,

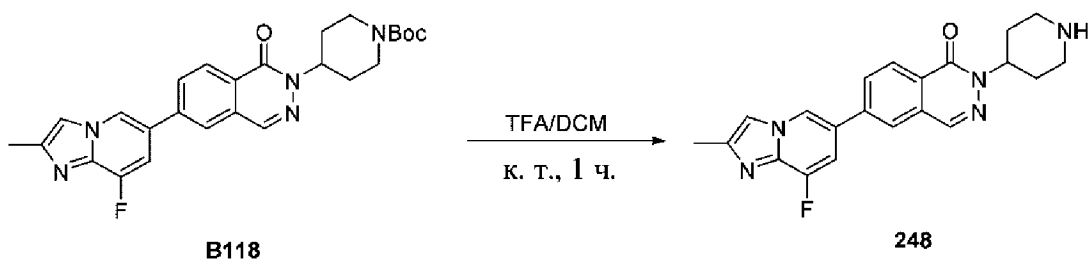
0,63 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (1,87 г, 19,104 ммоль, 3 экв.) в диоксане (52,00 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтровали. **LCMS** (ES, масса/заряд): 456/374 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B118



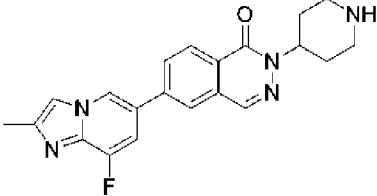
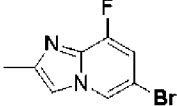
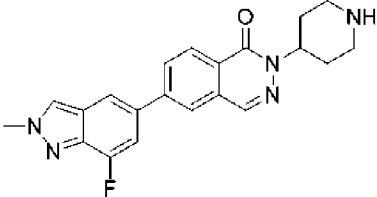
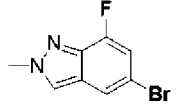
Смесь трет-бутил-4-[1-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фталазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (125,0 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (94,3 мг, 0,41 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (11,2 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (113,8 мг, 0,83 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью CH₂Cl₂/MeOH (97/3) с получением трет-бутил-4-(6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (110,0 мг, 83,9%) в виде масла. **LCMS** (ES, масса/заряд): 478 [M+H]⁺.

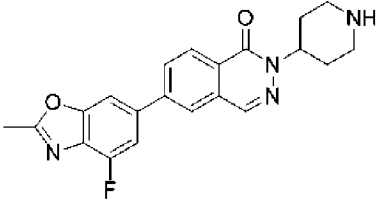
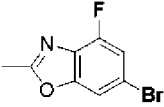
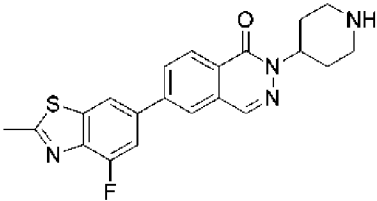
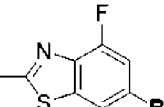
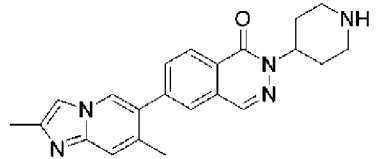
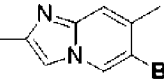
Синтез соединения 248

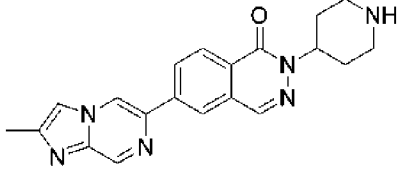
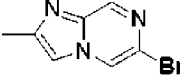
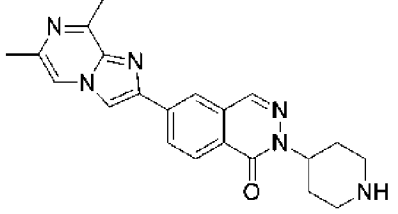
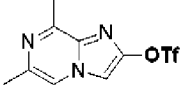


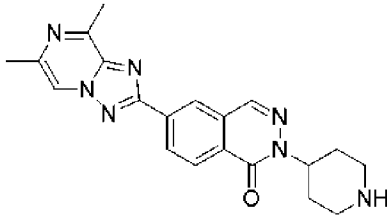
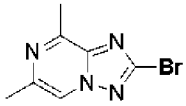
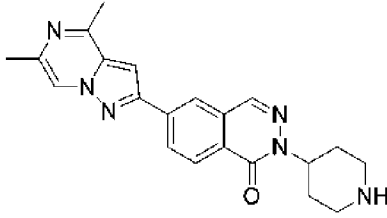
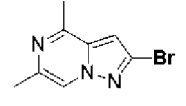
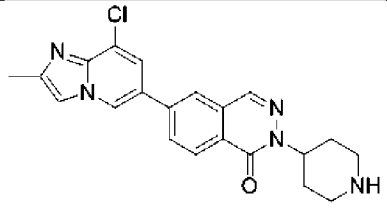
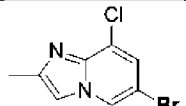
Раствор трет-бутил-4-(6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксофталазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (110,0 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) и TFA (0,50 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (100 мг) очищали посредством препаративной HPLC при следующих условиях (колонок: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 50% В за 8 мин., 50% В; длина волны: 220 нм) с получением 6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-(пиперидин-4-ил)фталазин-1-она (27,1 мг, 30,74%) в виде твердого вещества.

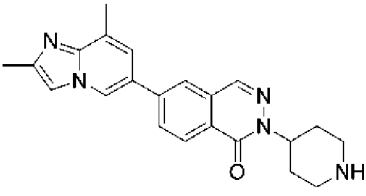
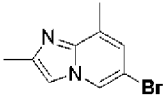
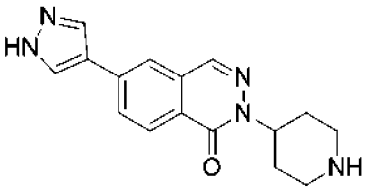
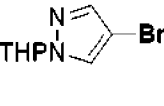
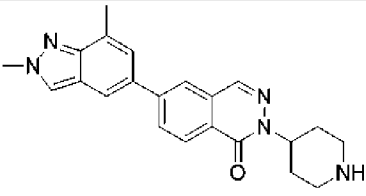
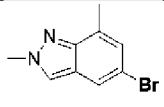
Соединения 248-251 и 253-263 получали в соответствии с процедурами, указанными в данном документе, указанными в данном примере 56 и в общем описанными схемой Е. В таблице ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

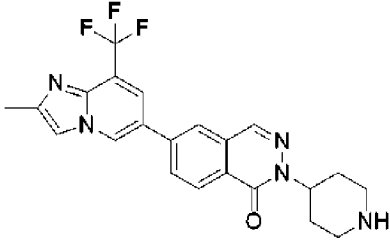
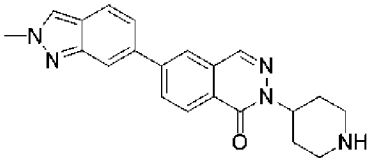
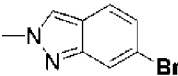
№ и структура соединения	Реагент для реакции сочетания	LCMS (ESI, масса/заряд) [M+H] ⁺	¹ H ЯМР δ
 248		378	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38-8,29 (m, 2H), 8,22 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=12,5, 1,6 Гц, 1H), 4,97 (tt, J=11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,09 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,72 (dd, J=12,4, 3,7 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -73,40, - 131,85
 249		378	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 7,96 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=12,0, 1,2 Гц, 1H), 4,97 (tt, J=11,7, 4,1 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,12- 3,04 (m, 2H), 2,63 (td, J=12,6, 2,5 Гц, 2H), 1,88 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H);

			¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -116,30, -116,72, -117,41
 250		379	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,27 (m, J=8,4, 1,9 Гц, 2H), 8,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=11,4, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (tt, J=11,7, 4,0 Гц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (td, J=12,5, 2,6 Гц, 2H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -73,40, -125,74
 253		395	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 8,27 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 4,96 (tt, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (td, J=12,5, 2,5 Гц, 2H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -122,53
		374	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,7 Гц, 1H),

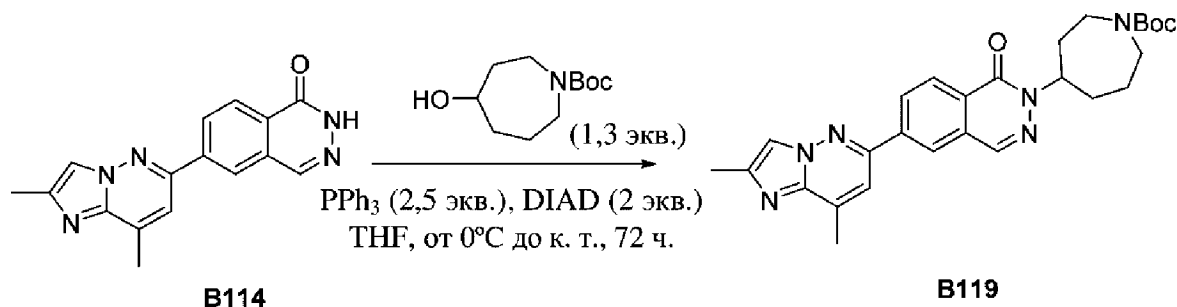
254			7,92 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,97 (tt, J=11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,63 (td, J=12,4, 2,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,71 (dd, J=12,3, 3,9 Гц, 2H)
 255		361	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,09 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,64-8,57 (m, 2H), 8,48 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,96 (tt, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,63 (td, J=12,6, 2,6 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H)
 258		375	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,90-8,78 (m, 2H), 8,63 (d, J=11,6 Гц, 2H), 8,50 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,21 (td, J=11,4, 5,4 Гц, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,17 (q, J=12,2 Гц, 2H), 2,87 (d, J=7,5 Гц, 3H), 2,45 (d, J=3,8 Гц, 3H), 2,21 (q, J=10,1, 6,8 Гц, 2H), 1,98 (dd, J=13,7, 3,8 Гц, 2H)

 259		376	(400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (d, J=8,4 Γ _ц , 1H), 8,43 (d, J=8,4 Γ _ц , 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 3,08 (d, J=12,1 Γ _ц , 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (t, J=11,9 Γ _ц , 2H), 2,53 (s, 3H), 1,87 (qd, J=12,5, 4,1 Γ _ц , 2H), 1,71 (d, J=11,4 Γ _ц , 2H)
 260		375	(400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 8,60-8,52 (m, 3H), 8,47 (dd, J=8,3, 1,7 Γ _ц , 1H), 8,36 (d, J=8,3 Γ _ц , 1H), 7,67 (s, 1H), 4,96 (tt, J=11,7, 4,1 Γ _ц , 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (td, J=12,5, 2,5 Γ _ц , 2H), 2,45 (s, 3H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Γ _ц , 2H), 1,75-1,66 (m, 2H)
 256		394	(400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 9,11 (d, J=1,6 Γ _ц , 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 3,3 Γ _ц , 2H), 8,23 (dd, J=8,4, 1,8 Γ _ц , 1H), 7,93 (d, J=1,6 Γ _ц , 1H), 7,88 (s, 1H), 4,98 (tt, J=11,7, 4,1 Γ _ц , 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,66 (td, J=12,4, 2,5 Γ _ц , 2H), 2,40 (s, 3H), 1,89 (qd, J=12,2, 4,1 Γ _ц , 2H), 1,77-1,68 (m, 2H)

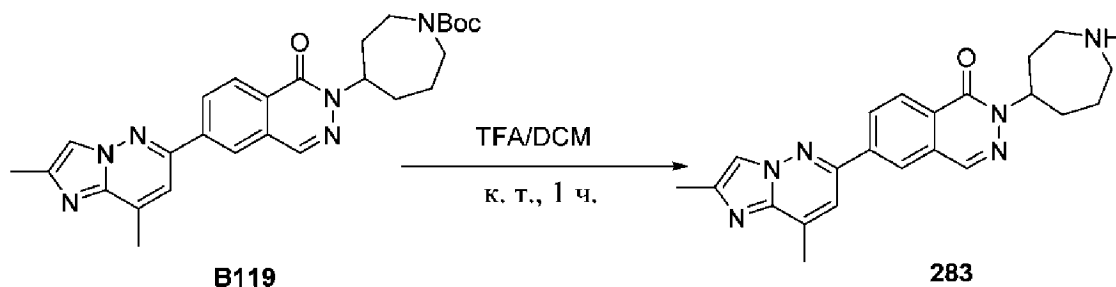
 257		374	(400 MΓ_ц, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J=1,8 Γ_ц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,4 Γ_ц, 1H), 8,27 (d, J=1,8 Γ_ц, 1H), 8,19 (dd, J=8,4, 1,8 Γ_ц, 1H), 7,73 (d, J=1,1 Γ_ц, 1H), 7,52 (t, J=1,6 Γ_ц, 1H), 4,96 (tt, J=11,7, 4,1 Γ_ц, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,63 (td, J=12,5, 2,5 Γ_ц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,87 (qd, J=12,1, 4,1 Γ_ц, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H)
 261		296	(400 MΓ_ц, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, J=11,3 Γ_ц, 1H), 8,89 (d, J=11,4 Γ_ц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,23 (d, J=8,3 Γ_ц, 1H), 8,18 (d, J=1,7 Γ_ц, 1H), 8,14 (dd, J=8,3, 1,7 Γ_ц, 1H), 5,19 (tt, J=11,6, 4,0 Γ_ц, 1H), 3,41 (d, J=12,5 Γ_ц, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,21 (qd, J=13,4, 4,1 Γ_ц, 2H), 1,96 (dd, J=14,1, 3,8 Γ_ц, 2H)
 251		374	(400 MΓ_ц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Γ_ц, 1H), 8,27 (d, J=1,8 Γ_ц, 1H), 8,21 (dd, J=8,4, 1,9 Γ_ц, 1H), 8,01 (d, J=1,7 Γ_ц, 1H), 7,51 (t, J=1,5 Γ_ц, 1H), 4,99 (ddd, J=11,7,

			7,7, 4,1 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,68 (td, J=12,5, 2,5 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,90 (qd, J=12,2, 4,1 Гц, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H)
 262		428	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,26 (d, J=11,2 Гц, 1H), 9,16-9,08 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,32 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,22 (ddt, J=11,5, 7,6, 4,0 Гц, 1H), 3,41 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,25 (qd, J=13,3, 4,1 Гц, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -61,40, -61,63, -62,12
 263		360	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (dd, J=5,1, 3,2 Гц, 2H), 8,25 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 4,98 (ddt, J=11,5, 7,8, 4,1 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,10 (d, J=12,1 Гц, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,90 (qd,

			J=12,3, 4,0 Гц, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H)
--	--	--	---

Пример 57. Синтез соединения 283*Синтез промежуточного соединения B119*

К перемешиваемому раствору PPh_3 (450,2 мг, 1,72 ммоль, 2,5 экв.) в THF (20 мл) по каплям добавляли DIAD (277,6 мг, 1,37 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. К реакционной смеси по каплям добавляли 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2H-фталазин-1-он (200,0 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (192,1 мг, 0,89 ммоль, 1,3 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при комнатной температуре, затем гасили с помощью MeOH. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:01$) с получением трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-1-оксофталазин-2-ил)азепан-1-карбоксилата (60,0 мг, 17,89%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

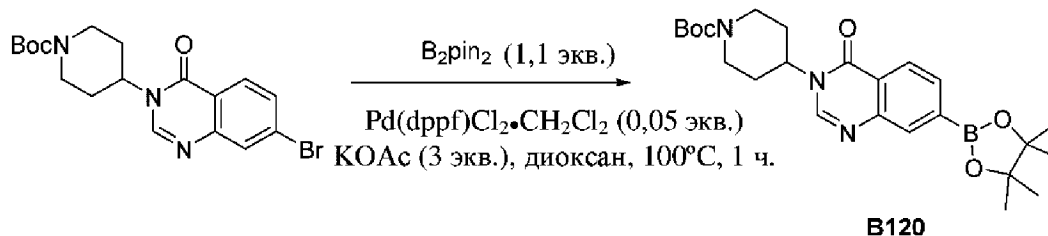
Синтез соединения 283

Раствор трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-1-оксофталазин-2-ил)азепан-1-карбоксилата (60,0 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) в TFA (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 70% В за 8 мин.) с получением 2-(азепан-4-ил)-6-{2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}фталазин-1-она (9,1 мг, 18,9%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59-8,51 (m, 2H), 8,47 (dd, $J=8,4$, 1,8 Гц, 1H), 8,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,21 (tt, $J=9,7$, 4,6 Гц, 1H), 3,49 (d, $J=58,9$ Гц, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 2H),

2,67 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,45 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,33 (p, $J=1,9$ Гц, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,64 (td, $J = 15,1, 14,3, 6,9$ Гц, 1H).

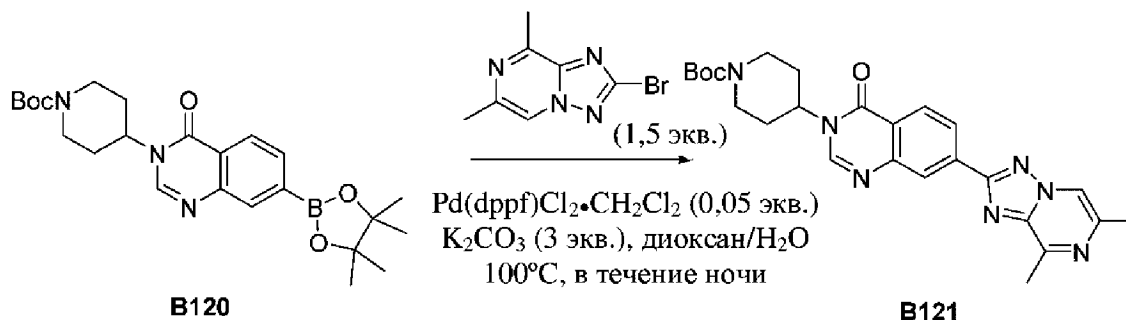
Пример 58. Синтез соединений 244-246, 284-288, 297-303 и 307

Синтез промежуточного соединения B120



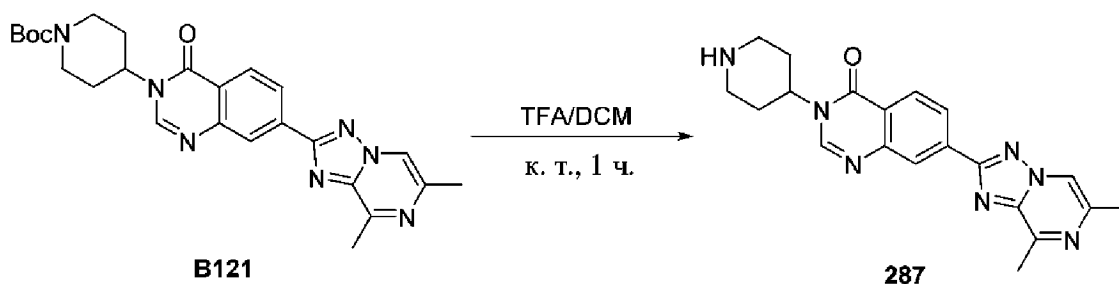
Смесь трет-бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,41 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,23 г, 4,85 ммоль, 1,10 экв.), KOAc (1,3 г, 13,23 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (180,4 мг, 0,22 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (18 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали. LCMS (ES, масса/заряд): 456 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B121



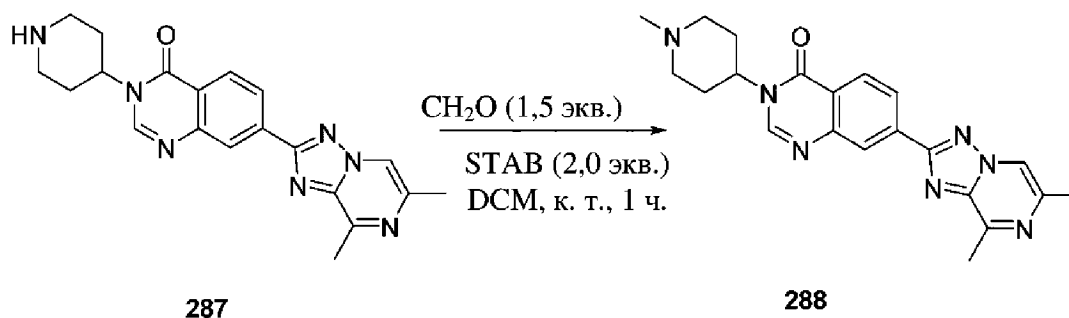
Смесь трет-бутил-4-[4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (220,0 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (164,5 мг, 0,72 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19,7 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (200,3 мг, 1,45 ммоль, 3 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью CH₂Cl₂/MeOH (1:0) с получением трет-бутил-4-(7-{6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (220,0 мг, 82,3%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 476 [M+H]⁺.

Синтез соединения 287



Смесь трет-бутил-4-(7-{6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (220,0 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), DCM (3 мл) и TFA (0,75 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 50% В за 8 мин.) с получением 7-{6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (19,6 мг, 11,17%) в виде твердого вещества.

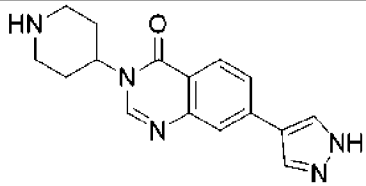
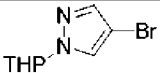
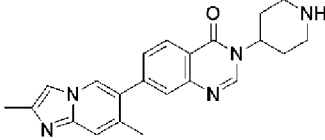
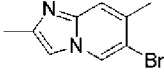
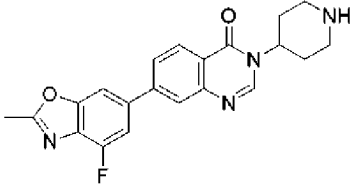
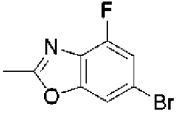
Синтез соединения 288

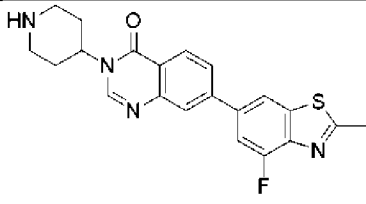
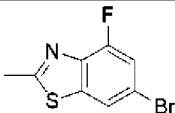
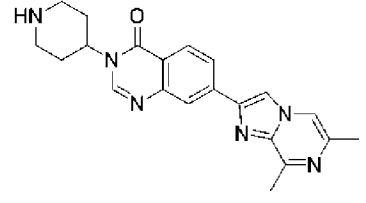
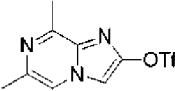


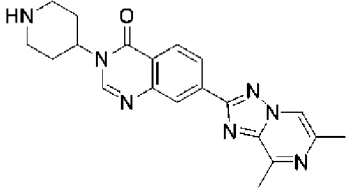
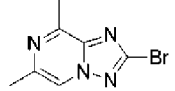
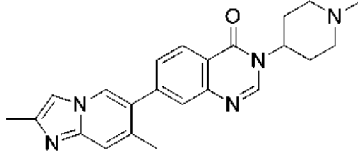
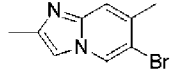
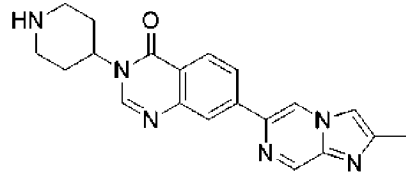
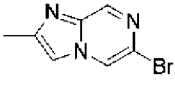
К перемешиваемой смеси 7-{6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (60,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и HCHO (48,0 мг, 1,60 ммоль, 10 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли STAB (67,7 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 65% В за 8 мин.) с получением 7-{6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (19,1 мг, 30,59%) в виде твердого вещества.

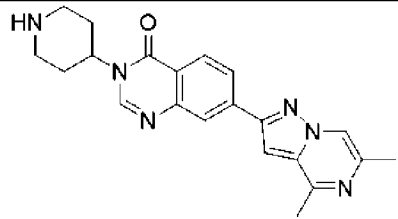
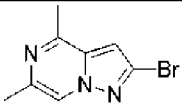
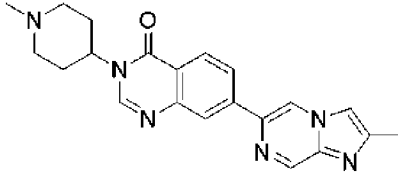
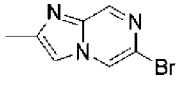
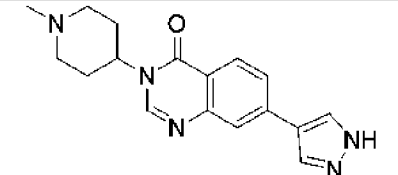
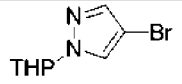
Соединения 244-246, 284-288, 297-303 и 307 получали в соответствии с процедурами, указанными в данном документе, указанными в данном примере 58 и в общем описанными схемой F. В таблице ниже представлены промежуточные соединения, применяемые в таких процедурах, и данные о характеристиках конечных соединений.

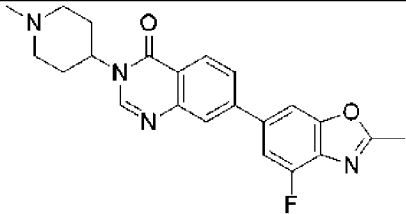
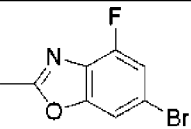
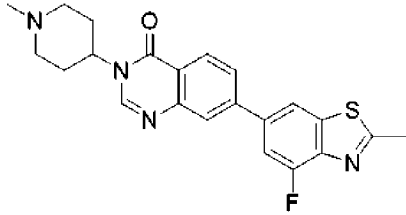
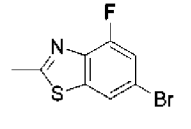
№ и структура соединения	Реагент для реакции	LCMS (ESI, масса/заряд)	^1H ЯМР δ
--------------------------	---------------------	-------------------------	---------------------------

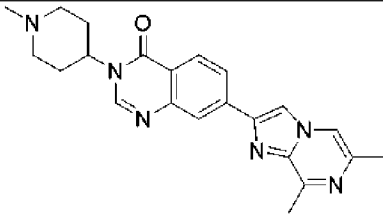
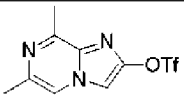
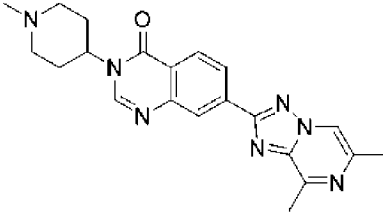
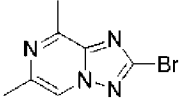
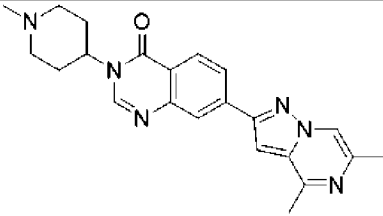
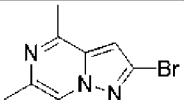
	сочетания	$[M+H]^+$	
 284		296	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 4,68 (tt, J=12,2, 3,9 Гц, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,63 (td, J=12,1, 2,4 Гц, 2H), 1,92 (qd, J=12,0, 4,1 Гц, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H)
 244		374	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, J=13,2 Гц, 2H), 8,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,72 (ddt, J=12,3, 8,3, 4,0 Гц, 1H), 3,10 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,62 (td, J=12,2, 2,3 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (qd, J=11,9, 4,0 Гц, 2H), 1,79 (t, J=6,8 Гц, 2H)
 245		379	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=11,5, 1,4 Гц, 1H), 4,70 (ddt,

			$J=12,2, 7,8, 4,0 \text{ Гц}$, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,93 (qd, $J=12,0, 4,0 \text{ Гц}$, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -126,03
 285		395	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, $J=1,6 \text{ Гц}$, 1H), 8,23 (d, $J=8,3 \text{ Гц}$, 1H), 8,03 (d, $J=1,8 \text{ Гц}$, 1H), 7,95 (dd, $J=8,4, 1,8 \text{ Гц}$, 1H), 7,82 (dd, $J=12,0, 1,6$ Гц, 1H), 4,70 (tt, $J=12,2, 4,0 \text{ Гц}$, 1H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,59 (td, $J=12,1, 2,5 \text{ Гц}$, 2H), 1,90 (qd, $J=12,1, 4,1$ Гц, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -122,62
 286		375	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, $J=1,5 \text{ Гц}$, 2H), 8,26-8,18 (m, 2H), 4,71 (ddt, $J=11,9, 7,6,$ $4,0 \text{ Гц}$, 1H), 3,14 (d, $J=12,5 \text{ Гц}$, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (qd, $J=12,1, 4,0 \text{ Гц}$, 2H),

 287		376	1,86-1,77 (m, 2H) (400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 8,74 (t, J=0,9 Γ _ц , 1H), 8,44 (t, J=1,1 Γ _ц , 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,0 Γ _ц , 2H), 4,71 (tt, J=12,1, 4,0 Γ _ц , 1H), 3,14 (dt, J=13,0, 3,0 Γ _ц , 2H), 2,88 (s, 3H), 2,67 (td, J=11,7, 2,6 Γ _ц , 2H), 2,55 (d, J=1,0 Γ _ц , 3H), 1,97 (qd, J=12,0, 4,2 Γ _ц , 2H), 1,89-1,80 (m, 2H)
 246		388	(400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,2 Γ _ц , 1H), 7,70 (d, J=1,7 Γ _ц , 1H), 7,61 (d, J=9,8 Γ _ц , 2H), 7,39 (s, 1H), 4,62 (td, J=11,9, 9,9, 5,8 Γ _ц , 1H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J=4,5 Γ _ц , 6H), 2,17- 2,01 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H)
 297		361	(400 MΓ _ц , DMSO-d ₆) δ 9,42 (d, J=1,5 Γ _ц , 1H), 9,07 (d, J=1,5 Γ _ц , 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, J=1,7 Γ _ц , 1H), 8,30- 8,18 (m, 2H), 7,93 (d, J=1,0 Γ _ц , 1H), 4,72 (tt, J=12,1, 3,9 Γ _ц , 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,67

			(td, J=12,5, 12,1, 2,5 Γ _н , 2H), 2,46 (s, 3H), 1,97 (qd, J=12,1, 4,0 Γ _н , 2H), 1,86-1,77 (m, 2H)
 307		375	(400 МΓ _н , DMSO-d ₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30-8,23 (m, 2H), 8,19 (dd, J=8,3, 1,6 Γ _н , 1H), 7,71 (d, J=1,0 Γ _н , 1H), 4,73 (tt, J=12,1, 3,9 Γ _н , 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 5H), 2,44 (d, J=1,0 Γ _н , 3H), 2,02 (qd, J=12,2, 4,0 Γ _н , 2H), 1,90-1,82 (m, 2H)
 298		375	(400 МΓ _н , DMSO-d ₆) δ 9,42 (d, J=1,5 Γ _н , 1H), 9,07 (d, J=1,4 Γ _н , 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, J=1,6 Γ _н , 1H), 8,29- 8,18 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 4,61 (ddt, J=11,7, 7,8, 3,8 Γ _н , 1H), 2,93 (dd, J=9,2, 2,5 Γ _н , 2H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 4H), 1,86-1,77 (m, 2H)
 299		310	(400 МΓ _н , DMSO-d ₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,10 (d, J=8,3 Γ _н , 2H), 7,91 (d, J=1,7 Γ _н , 1H), 7,82 (dd, J=8,3, 1,7 Γ _н , 1H), 4,57 (tt,

			J=11,9, 4,0 Гц, 1H), 2,92 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 2H)
 300		393	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=14,0, 1,7 Гц, 2H), 7,96 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=11,4, 1,5 Гц, 1H), 4,59 (td, J=11,8, 3,9 Гц, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (ddd, J=22,1, 11,7, 2,7 Гц, 4H), 1,81 (dd, J=10,1, 4,0 Гц, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -126,03
 301		409	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 2H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -122,50

 302		389	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,26-8,16 (m, 2H), 4,65-4,54 (m, 1H), 2,93 (dd, J=11,1, 3,4 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,40 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,01 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H)
 288		390	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 4,65-4,54 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 2H)
 303		389	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,29-8,23 (m, 2H), 8,16 (dd, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,64-4,53 (m, 1H), 2,95 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H)

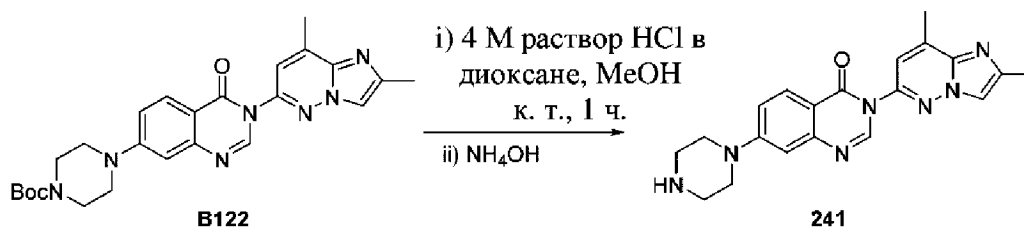
Пример 59. Синтез соединения 241

Синтез промежуточного соединения B122

трет-Бутил-4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение B122) получали с применением процедуры, описанной в примере 2, где на первой стадии (т. е.

для получения В16) 2-метил-2Н-индазол-5-амин заменяли 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-амином, и на третьей стадии (т. е. для получения 152) 1-метилпиперазин заменяли *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилатом. Промежуточное соединение В122, таким образом, получали в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 476,3 [M+H]⁺.

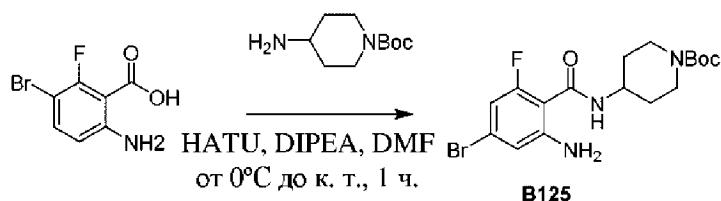
Синтез соединения 241



К раствору *трет*-бутил-4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,06 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и DCM (0,5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, добавляли этилацетат (5 мл), и образовывался осадок. Суспензию центрифугировали и супернатант декантировали. Твердое вещество промывали этилацетатом, суспензию центрифугировали, супернатант декантировали и твердое вещество высушивали. Твердое вещество растворяли в воде (1 мл), повышали основность с помощью NH₄OH (10%, от pH 1 до pH 10). Образовывался осадок, и суспензию центрифугировали, супернатант декантировали и твердое вещество промывали водой (2×1 мл). Полученную суспензию центрифугировали, супернатант декантировали и твердое вещество лиофилизировали с получением 3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (12 мг, 51%). LCMS (ES, масса/заряд): 376,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,77 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J=9,1, 2,6 Гц), 7,08 (1H, d, J=2,5 Гц), 3,53 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,15 (4H, t, J=4,9 Гц), 2,69 (3H, s), 2,50 (3H, s).

Пример 60. Синтез соединений 243 и 242

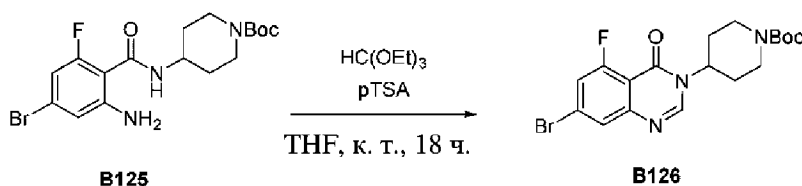
Синтез промежуточного соединения В125



К смеси 2-амино-5-бром-6-фторбензойной кислоты (1,00 г, 4,27 ммоль) и *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (899 мг, 4,49 ммоль) в DMF (20,0 мл) последовательно добавляли DIPEA (2,23 мл, 12,8 ммоль) и HATU (1,95 г, 5,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и NH₄Cl (насыщ.) (100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью NH₄Cl (насыщ.) (50 мл), NaHCO₃ (насыщ.) (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над

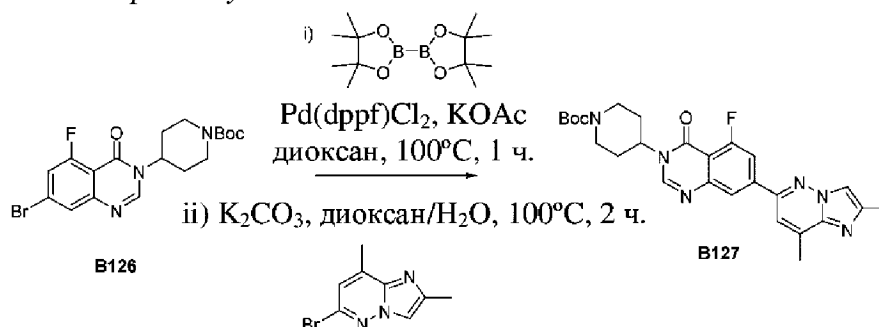
MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бром-6-фторбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1760 мг, 99%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 438,0, 440,0 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения B126



К раствору *трет*-бутил-4-(2-амино-4-бром-6-фторбензамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 4,1 ммоль) в THF (40 мл) добавляли триэтилортоформиат (6,05 г, 40,8 ммоль) и pTSA (0,08 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли этилацетат (200 мл) и органический слой промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ.) (2×50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 98%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 425,1, 427,1 [M+H]⁺.

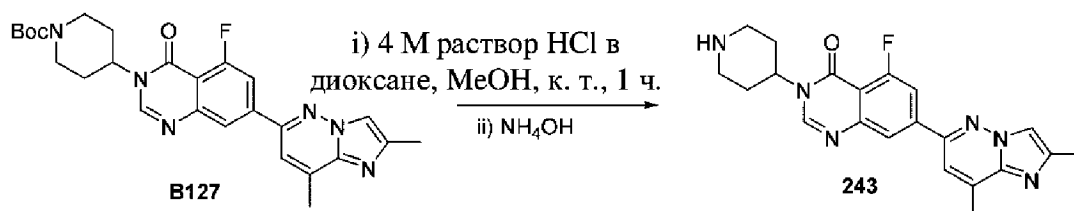
Синтез промежуточного соединения B127



Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,47 ммоль), бис(пинаcolato)дибора (132 мг, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (34 мг, 0,05 ммоль) и KOAc (140 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (3,0 мл) нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 1 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Последовательно добавляли раствор 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (106 мг, 0,47 ммоль) в диоксане (5,0 мл), K₂CO₃ (259 мг, 1,9 ммоль) и воде (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (EtOAc/10% MeOH)/DCM с получением *трет*-бутил-4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (190 мг, 82%) в виде твердого

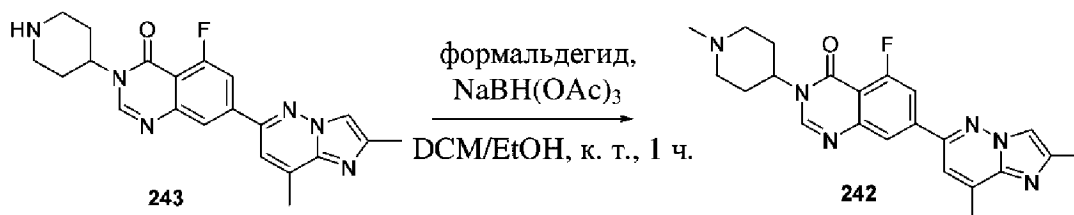
вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 493,2 [M+H]⁺

Синтез соединения 243



К раствору *трет*-бутил-4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (2,0 мл) и DCM (1,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, добавляли этилацетат (5 мл), и образовывался осадок. Суспензию центрифугировали, супернатант декантировали и твердое вещество промывали этилацетатом (2 мл). Суспензию центрифугировали, супернатант декантировали и твердое вещество высушивали с получением соли HCl *трет*-бутил-4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Соль поглощали водой (3 мл), повышали основность с помощью NH₄OH (10%, от pH 1 до pH 10). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества, которое поглощали смесью ацетонитрила и воды (1:1, 10 мл), затем лиофилизировали с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (120 мг, 79%). LCMS (ES, масса/заряд): 393,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,21 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,82 (1H, s), 7,38 (1H, s), 4,96 (1H, m), 3,40 (2H, d, J=12,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=10,3 Гц), 2,70 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,06 (4H, t, J=7,7 Гц).

Синтез соединения 242



Смесь 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (46 мг, 0,12 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 18 мг, 0,048 мл, 0,59 ммоль) в DCM (3 мл) и этаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (149 мг, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

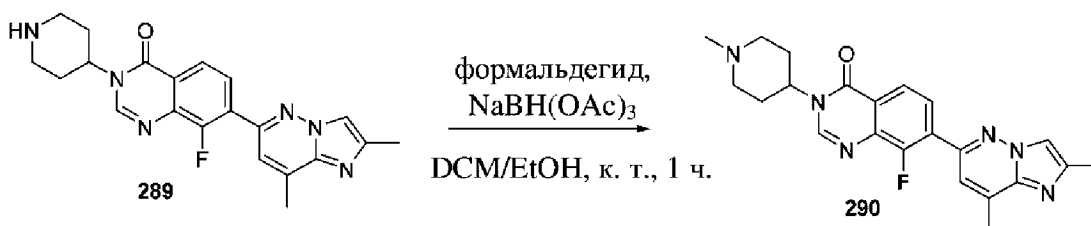
очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (этилацетат/10% MeOH)/DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (3,8 мг, 8%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 407,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₂Cl₂-d₂+CD₃OD, 400 МГц): δ_H 8,45 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 7,53 (1H, s), 5,14 (1H, t, J=4,0 Гц), 3,67-3,72 (2H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,77 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,17-2,21 (2H, m).

Пример 61. Синтез соединений 289 и 290

Синтез соединения 289

Соединение **289** получали в соответствии с процедурой, описанной для получения соединения **243**, где на первой стадии (т. е. для получения промежуточного соединения B125, пример 60) 2-амино-5-бром-6-фторбензойную кислоту заменяли 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислотой. 7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он, таким образом, получали в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393,2 [M+H]⁺.

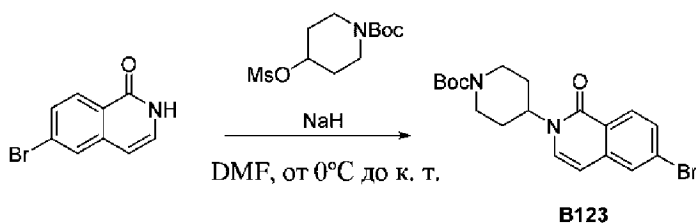
Синтез соединения 290



Смесь 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (36 мг, 0,09 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 14 мг, 0,037 мл, 0,46 ммоль) в DCM (3 мл) и этаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (117 мг, 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с применением градиента от 10% до 50% (EtOAc/10% MeOH)/DCM с добавкой 1% Et₃N с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (13 мг, 35%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 407,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₂Cl₂-d₂+CD₃OD, 400 МГц): δ_H 8,45 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 7,53 (1H, s), 5,14 (1H, t, J=4,0 Гц), 3,67-3,72 (2H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,77 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,17-2,21 (2H, m).

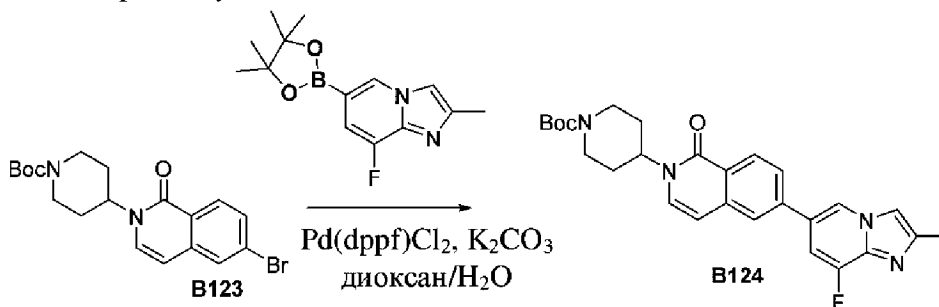
Пример 62. Синтез соединения 276

Синтез промежуточного соединения B123



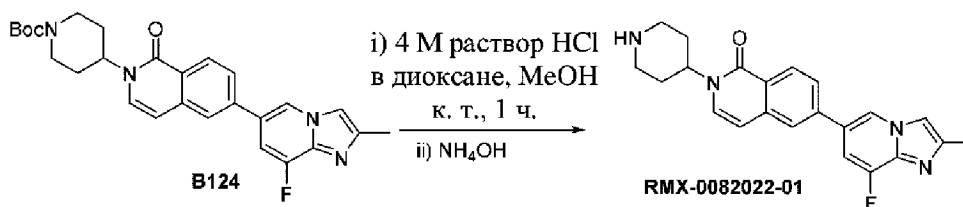
К раствору 6-бромизохиолин-1(2H)-она (130 мг, 0,58 ммоль) в DMF (5,8 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 60% NaH (34,8 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (50 мл) и NH₄Cl (насыщ.) (50 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью NH₄Cl (насыщ.) (50 мл), NaHCO₃ (насыщ.) (50 мл) и солевого раствора (50 мл), затем высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии, элюировали смесью 20-100% этилацетат/гексаны с получением *трет*-бутил-4-(6-бром-1-оксоизохиолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (43 мг, 18%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 428,7, 430,7 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения B124



Суспензию *трет*-бутил-4-(6-бром-1-оксоизохиолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (43 мг, 0,11 ммоль) и 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (32 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали аргоном. К реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (46 мг, 0,33 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂-DCM (10 мг, 0,012 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80° С в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (170 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой (1×30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением масла, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали смесью этилацетат/гексаны, от 60% до 100%, с получением *трет*-бутил-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-оксоизохиолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 476,8 [M+H]⁺.

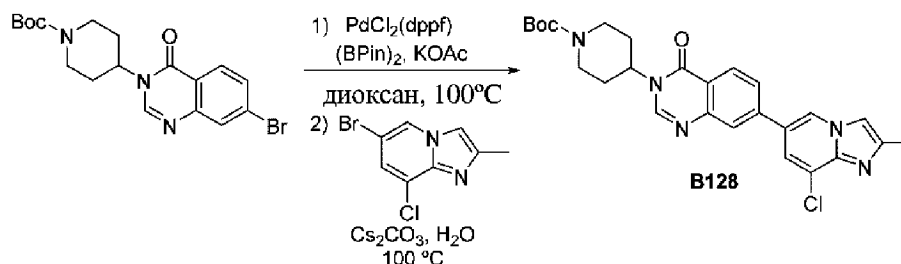
Синтез соединения 276



К раствору *трет*-бутил-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (34 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и DCM (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в воде (2 мл), нейтрализовали 10% раствором гидроксида аммония (1 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×3 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она (16 мг, 59%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 377,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CH₂Cl₂-d₂, 400 МГц): δ_H 8,47 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,25 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,69 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Гц), 7,54 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,29 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,23 (1H, dd, J=11,7, 1,5 Гц), 6,61 (1H, d, J=7,5 Гц), 5,07-5,10 (1H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,88-1,92 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m).

Пример 63. Синтез соединения 291

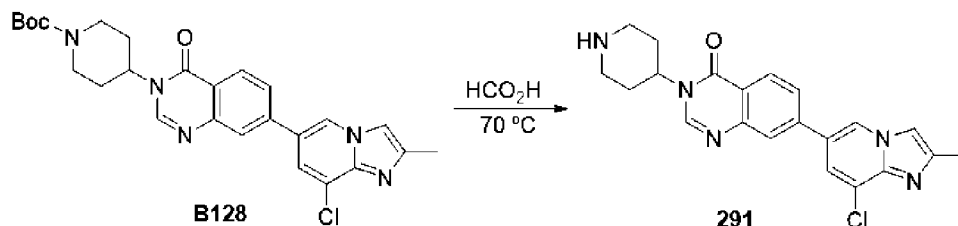
Синтез промежуточного соединения B128



трет-Бутил-4-(7-бром-4-оксохинозолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,29 ммоль), бис(пинаcolato)дифтор (116 мг, 0,45 ммоль), PdCl₂(dppf) (30 мг, 0,040 ммоль) и ацетат калия (109 мг, 1,10 ммоль) растворяли в диоксане (2,0 мл) и раствор барботировали аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа, затем охлаждали. К реакционной смеси добавляли 6-бром-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (109 мг, 0,44 ммоль) в диоксане (1 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (311 мг, 2,25 ммоль) в воде (340 мкл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. По завершении реакцию смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (2 x 20 мл). Затем органическую фазу фильтровали под вакуумом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 70-100% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(7-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-

оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (107 мг, 75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 494,2 [M+H]⁺.

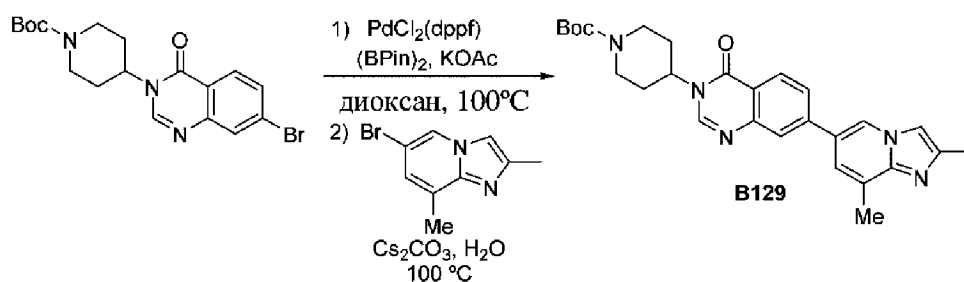
Синтез соединения 291



Смесь *трет*-бутил-4-(7-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (84 мг, 0,17 ммоль) и муравьиной кислоты (5 мл) энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 5-70% MeCN в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью (NH₄)₂CO₃ и лиофилизировали с получением 7-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (59 мг, 88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 394,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,09 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,03 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,89-7,92 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=1,1 Гц), 4,68 (1H, t, J=12,7 Гц), 3,08 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,60 (2H, t, J=12,0 Гц), 2,38 (3H, s), 1,84-1,97 (2H, m), 1,76 (2H, d, J=11,9 Гц).

Пример 64. Синтез соединения 292

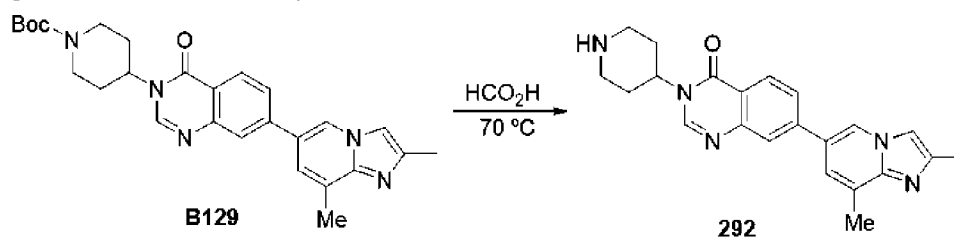
Синтез промежуточного соединения B129



трет-Бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,29 ммоль), бис(пинаcolato)дигбор (126 мг, 0,49 ммоль), PdCl₂(dppf) (31 мг, 0,043 ммоль) и ацетат калия (111 мг, 1,12 ммоль) растворяли в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут, нагревали при 100°C в течение 1 часа, затем охлаждали. К реакционной смеси добавляли 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин (100 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (1 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (307 мг, 2,22 ммоль) в воде (340 мкл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. По завершении реакцию смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (2×20 мл). Затем органическую фазу фильтровали под вакуумом, высушивали над Na₂SO₄,

фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 70-100% этилацетата в гексанах. Отобранные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (107 мг, 75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 474,3 $[M+H]^+$.

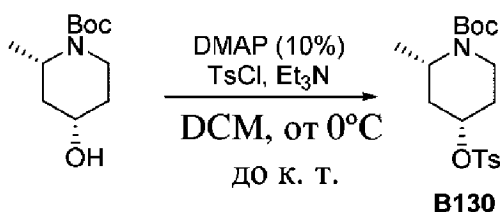
Синтез соединения 292



Смесь *трет*-бутил-4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (102 мг, 0,215 ммоль) и муравьиной кислоты (5 мл) энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью 0,5 М NaOH (20 мл) и солевого раствора (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (39 мг, 49%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374,1 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,91 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,88 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Гц), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 4,64-4,72 (1H, m), 3,08 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,60 (2H, t, J=12,4 Гц), 2,53 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,84-1,98 (2H, m), 1,76 (2H, d, J=12,0 Гц).

Пример 65. Синтез соединения 293

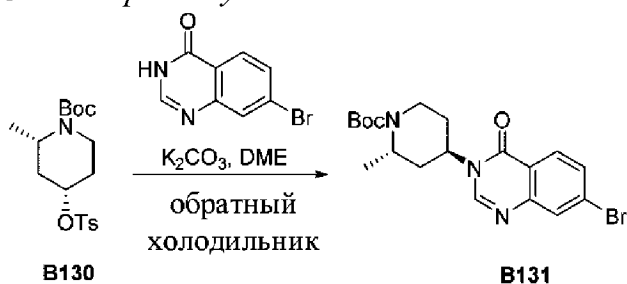
Синтез промежуточного соединения B130



Смесь (2R,4S)-*трет*-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,41 ммоль), *n*-толуолсульфонилхлорида (1,01 г, 5,30 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (53,9 мг, 0,441 ммоль) растворяли в DCM (44 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (1,8 мл, 13,2 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (70 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (35 мл), насыщенным

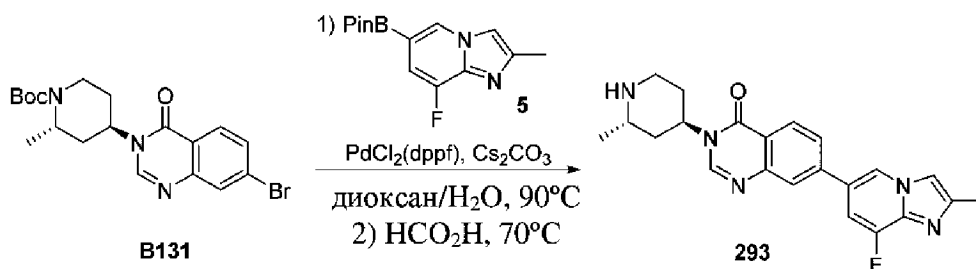
раствором NaHCO_3 (35 мл) и соевым раствором (35 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (458 мг, 28%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 392,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B131



К смеси 7-бромхиназолин-4(3H)-она (135 мг, 0,600 ммоль), *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (443 мг, 1,20 ммоль) и карбоната калия (249 мг, 1,80 ммоль) добавляли 1,2-диметоксиэтан (DME) (3,0 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (92 мг, 36%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 293

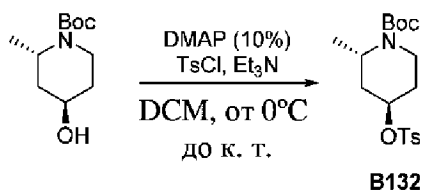


Смесь *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (91 мг, 0,217 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (70 мг, 0,253 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7,9 мг, 11 мкмоль) и Cs_2CO_3 (71 мг, 0,217 ммоль) растворяли в смеси диоксана (2,8 мл) и воды (280 мкл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, затем нагревали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл) и соевым

раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-5% метанола в DCM. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (3 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 5-30% ацетонитрила в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, нейтрализовали с помощью $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и лиофилизировали. Полученное твердое вещество суспендировали в DCM (10 мл) и 0,2 н. NaOH (10 мл), экстрагировали и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (49 мг, 64%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,39 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,23 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 7,86 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,67 (1H, dd, $J=8,3$, 1,8 Гц), 7,50 (1H, d, $J=2,8$ Гц), 7,20 (1H, dd, $J=11,1$, 1,4 Гц), 5,23-5,31 (1H, m), 3,67 (1H, s), 3,14-3,26 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,16-2,24 (1H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 1,91 (1H, d, $J=13,1$ Гц), 1,42 (3H, d, $J=6,9$ Гц).

Пример 66. Синтез соединения 294

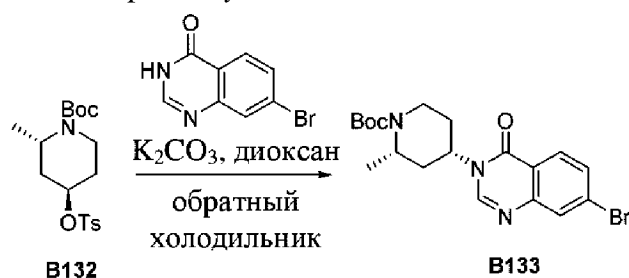
Синтез промежуточного соединения B132



Смесь (2S,4R)-*трет*-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,10 ммоль), *n*-толуолсульфонилхлорида (252 мг, 1,32 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (13 мг, 0,110 ммоль) растворяли в DCM (11 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К данной смеси по каплям добавляли триэтиламин (460 мкл, 3,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (70 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (35 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (35 мл) и соевым раствором (35 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексанах. Выбранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2S,4R)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (179 мг, 44%) в виде твердого вещества. LCMS

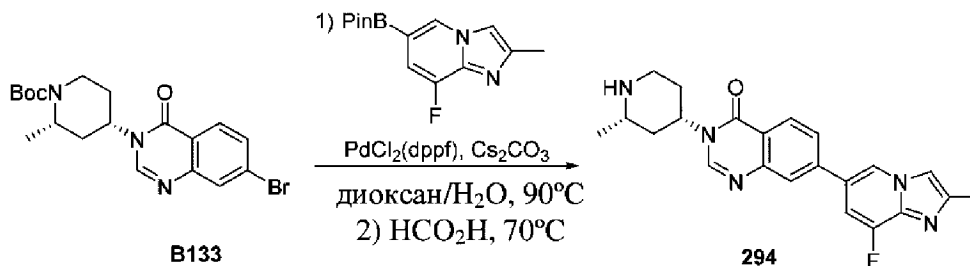
(ES, масса/заряд): 392,1 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения B133



К смеси 7-бромхиназолин-4(3H)-она (80 мг, 0,355 ммоль), *трет*-бутил-(2S,4R)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (263 мг, 0,711 ммоль) и карбоната калия (149 мг, 1,07 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл). Полученную суспензию перемешивали с обратным холодильником в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(2S,4S)-4-(7-бром-4-оксохинозаолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (64 мг, 43%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 422,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 294

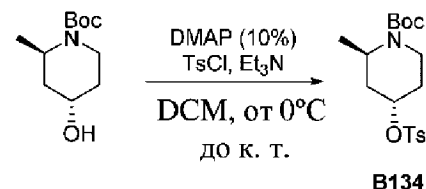


Смесь *трет*-бутил-(2S,4S)-4-(7-бром-4-оксохинозаолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **4** (64 мг, 0,152 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина **5** (49 мг, 0,177 ммоль), PdCl₂(dppf) (6,0 мг, 7,6 мкмоль) и Cs₂CO₃ (148 мг, 0,455 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и воде (280 мкл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, затем нагревали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и соевым раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу фильтровали под вакуумом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 80-100% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo*. К полученному твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (3 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 5-30% MeCN в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, нейтрализовали с помощью $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и лиофилизировали. Полученное твердое вещество суспендировали в DCM (10 мл) и 0,2 н. NaOH (10 мл), экстрагировали и фазы разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (24 мг, 54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,41 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,23 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, dd, $J=8,3, 1,9$ Гц), 7,52 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 7,22 (1H, dd, $J=11,1, 1,4$ Гц), 4,98-5,12 (1H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 1,93-2,08 (3H, m), 1,59-1,72 (1H, m), 1,28 (3H, d, $J=6,2$ Гц).

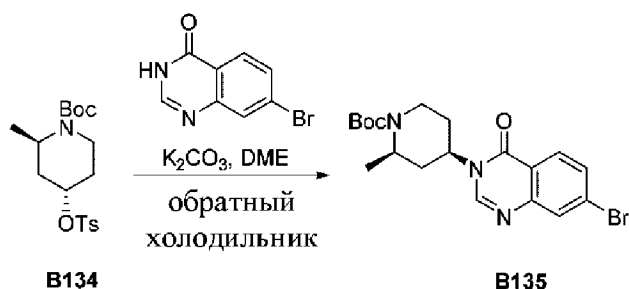
Пример 67. Синтез соединения 295

Синтез промежуточного соединения B134



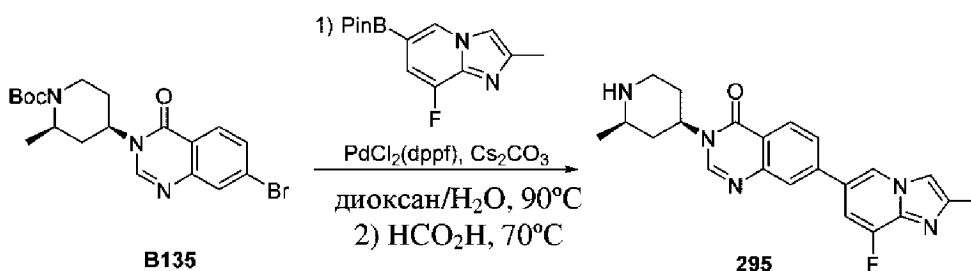
Смесь (2R,4S)-*трет*-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,41 ммоль), *n*-толуолсульфонилхлорида (1,01 г, 5,30 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (53,9 мг, 0,441 ммоль) растворяли в DCM (44 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К данной смеси по каплям добавляли триэтиламин (1,8 мл, 13,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (70 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (35 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (35 мл) и соевым раствором (35 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2R,4S)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,14 г, 70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B135



К смеси 7-бромхиназолин-4(3H)-она (320 мг, 1,42 ммоль), *трет*-бутил-(2R,4S)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 2,84 ммоль) и карбоната калия (590 мг, 4,27 ммоль) добавляли 1,2-диметоксиэтан (DME) (7,11 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 72 часов, затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(2R,4R)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (349 мг, 58%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 422,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 295

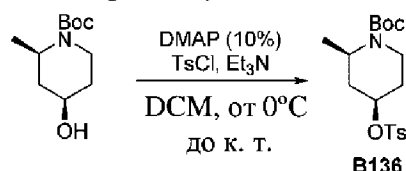


Смесь *трет*-бутил-(2R,4R)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,284 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (92 мг, 0,33 ммоль), PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,028 ммоль) и Cs₂CO₃ (278 мг, 0,852 ммоль) растворяли в диоксане (3,4 мл) и воде (340 мкл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут, затем нагревали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и соевым раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 80-100% этилацетата в гексанах. Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (5 мл) и энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением

градиента 5-30% MeCN в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, нейтрализовали с помощью $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и лиофилизировали. Полученное твердое вещество суспендировали в DCM (10 мл) и 0,2 н. NaOH (10 мл), экстрагировали и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (25 мг, 22%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,41 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,23 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 8,22 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, dd, $J=8,3$, 1,9 Гц), 7,52 (1H, dd, $J=3,0$, 1,0 Гц), 7,22 (1H, dd, $J=11,1$, 1,5 Гц), 4,96-5,07 (1H, m), 3,35 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 2,92-3,01 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,05 (2H, d, $J=13,4$ Гц), 1,85-1,99 (1H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,25 (3H, d, $J=6,3$ Гц).

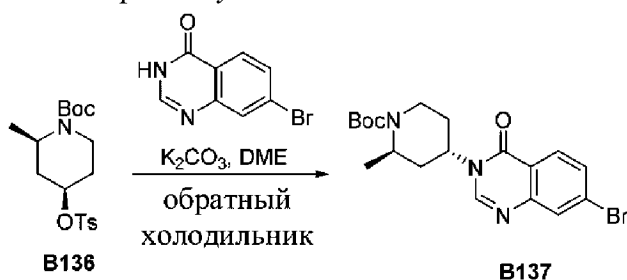
Пример 68. Синтез соединения 296

Синтез промежуточного соединения B136



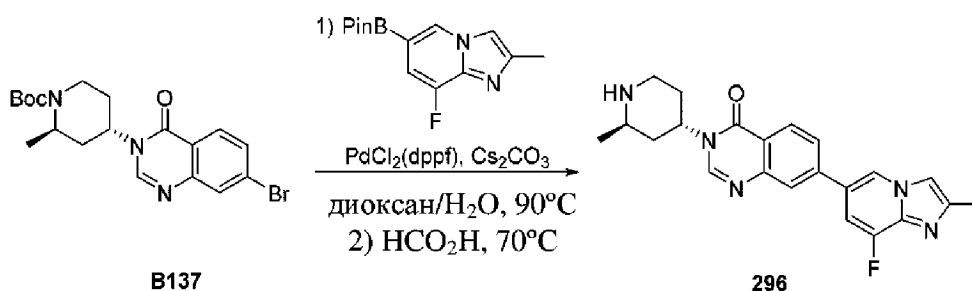
Смесь (2R,4R)-*трет*-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,41 ммоль), *n*-толуолсульфонилхлорида (1,01 г, 5,30 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (53,9 мг, 0,441 ммоль) растворяли в DCM (44 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. К данной смеси по каплям добавляли триэтиламин (1,8 мл, 13,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (70 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (35 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (35 мл) и соевым раствором (35 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (322 мг, 20%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 392,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез промежуточного соединения B137



К смеси 7-бромхиназолин-4(3H)-она (98 мг, 0,436 ммоль), *трет*-бутил-(2S,4S)-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (322 мг, 0,872 ммоль) и карбоната калия (181 мг, 1,31 ммоль) добавляли 1,2-диметоксиэтан (DME) (2,2 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 72 часов, затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(2R,4S)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (105 мг, 57%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 422,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 296

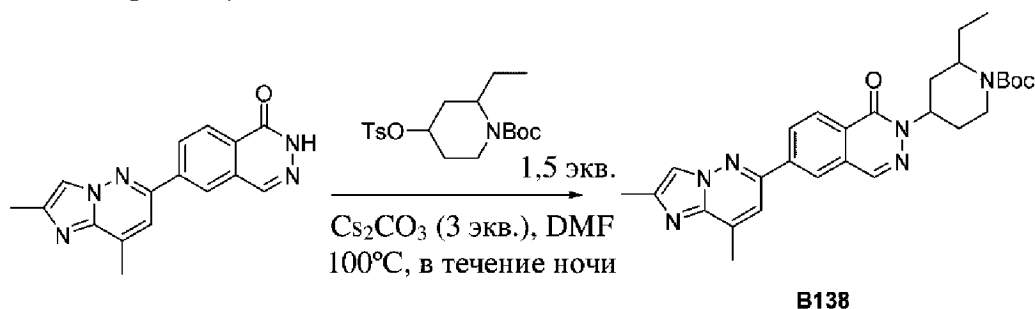


Смесь *трет*-бутил-(2S,4R)-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (76 мг, 0,181 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (58 мг, 0,212 ммоль), PdCl₂(dppf) (6,6 мг, 9,0 мкмоль) и Cs₂CO₃ (177 мг, 0,543 ммоль) растворяли в диоксане (2,8 мл) и воде (280 мкл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, затем нагревали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и соевым раствором (2 x 25 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 0-10% метанола в DCM. Отобранные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли чистую муравьиную кислоту (3 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 5-30% ацетонитрила в воде с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Отобранные фракции объединяли, нейтрализовали с помощью (NH₄)₂CO₃ и лиофилизировали. Полученное твердое вещество суспендировали в DCM (10 мл) и 0,2 н. NaOH (10 мл), экстрагировали и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-

((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (26 мг, 36%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 392,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,39 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,85 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,67 (1H, dd, J=8,3, 1,8 Гц), 7,50 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,20 (1H, dd, J=11,1, 1,4 Гц), 5,21-5,29 (1H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m), 3,05 (1H, dt, J=12,8, 3,8 Гц), 2,51 (3H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 1,36 (3H, d, J=6,9 Гц).

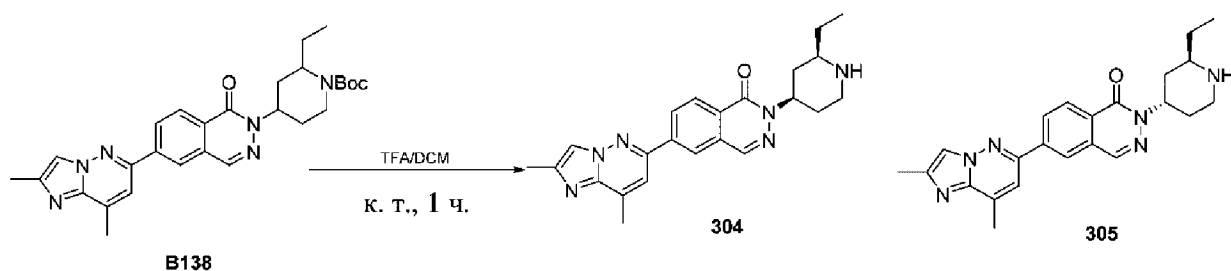
Пример 69. Синтез соединений 304 и 305

Синтез промежуточного соединения B138



Смесь 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2H-фталазин-1-она (80,0 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-2-этил-4-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (157,9 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (268,4 мг, 0,82 ммоль, 3 экв.) в DMF (1,6 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (0:1) с получением трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксофталазин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-карбоксилата (65 мг, 47,09%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 503 [M+H]⁺.

Синтез соединений 304 и 305

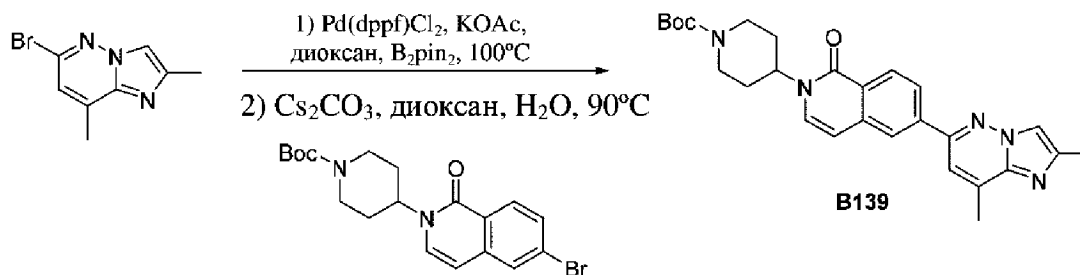


Смесь трет-бутил-4-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1-оксофталазин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), TFA (0,5 мл) и DCM (2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IG, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока:

20 мл/мин.; градиент: от 25% В до 25% В за 13 мин.) с получением 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-[(2*R*,4*R*)-2-этилпиперидин-4-ил]фталазин-1-она (5,2 мг, 9,95%) и 6-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-[(2*R*,4*S*)-2-этилпиперидин-4-ил]фталазин-1-она (1,6 мг, 2,96%) в виде твердых веществ. **Соединение 304: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 403 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,62-8,55 (m, 2H), 8,48 (dd, *J*=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,38 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,98 (tt, *J*=11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (dt, *J*=12,4, 3,3 Гц, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,51 (q, *J*=11,7 Гц, 1H), 1,38 (ddp, *J*=20,8, 14,0, 6,9 Гц, 2H), 0,89 (t, *J*=7,4 Гц, 3H). **Compound 305: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 403 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 8,51 (dd, *J*=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,40 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,25 (tt, *J*=8,3, 4,4 Гц, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (dtd, *J*=18,0, 8,4, 3,7 Гц, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91 (dt, *J*=13,7, 5,3 Гц, 1H), 1,72 (p, *J*=7,9, 7,4 Гц, 2H), 0,96 (t, *J*=7,4 Гц, 3H).

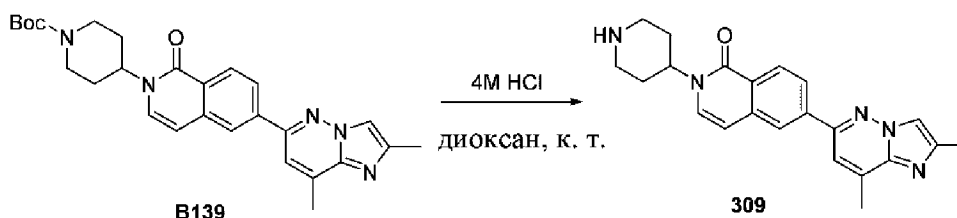
Пример 70. Синтез соединения 309

Синтез промежуточного соединения B139



Смесь 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (188 мг, 0,83 ммоль), бис(пинаколато)дибора (211 мг, 0,83 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (47 мг, 0,06 ммоль) и ацетата калия (188 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (4,3 мл) нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли раствор *трет*-бутил-4-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,64 ммоль) в диоксане (3,5 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (624 мг, 1,92 ммоль) и воды (0,9 мл) в атмосфере аргона. Данную полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч., охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит с применением в качестве элюента 20% раствора метанола в DCM. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и DCM (20 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-10% метанола в DCM с получением *трет*-бутил-4-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (267 мг, 88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 474,2 [M+H]⁺.

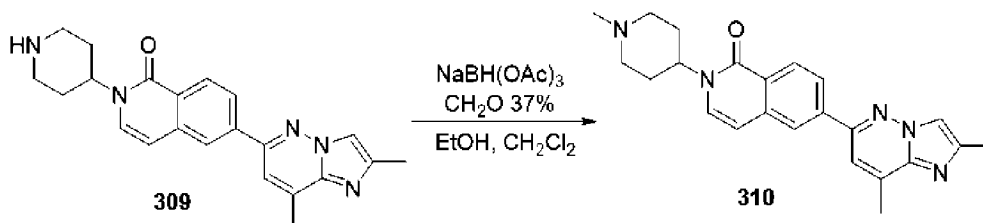
Синтез соединения 309



К раствору *трет*-бутил-4-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (267 мг, 564 мкмоль) в диоксане (11,3 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (11,3 мл, 45,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, поглощали с помощью CH₂Cl₂ (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали с помощью картриджа с силикагелем с применением градиента 0-20% MeOH/NH₄OH (9:1) в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она (167 мг, 79%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 8,55 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,06-8,03 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,5 Гц), 5,12-5,18 (1H, m), 3,25 (2H, d, J=12,2 Гц), 2,88 (2H, t, J=11,9 Гц), 2,74 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,95 (2H, d, J=11,9 Гц), 1,83-1,74 (2H, m).

Пример 71. Синтез соединения 310

Синтез соединения 310

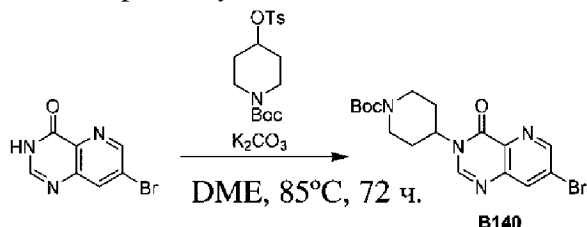


К раствору 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она (90,0 мг, 229 мкмоль), CH₂Cl₂ (1,0 мл) в этаноле (0,2 мл) добавляли 37% раствор формальдегида в воде (85,2 мкл, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (291 мг, 1,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента от 0 до 20% метанола в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она (63,0 мг, 71%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 8,55 (1H, d, J=8,3

Гц), 8,04 (2H, d, $J=10,9$ Гц), 7,80 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 6,64 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 5,07 (1H, p, $J=8,1$ Гц), 3,02 (2H, d, $J=11,4$ Гц), 2,74 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,24 (2H, t, $J=8,7$ Гц), 1,94 (4H, s).

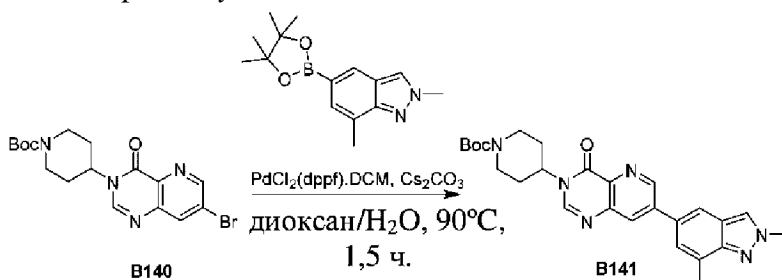
Пример 72. Синтез соединения 311

Синтез промежуточного соединения B140



Смесь 7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (0,25 г, 1,1 ммоль), *трет*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,31 г, 2,2 ммоль) в DME (8,0 мл) нагревали до 85°C в течение 72 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и DCM (20 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-4-оксопиридо[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,11 г, 24%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 431,1 $[M+Na]^+$.

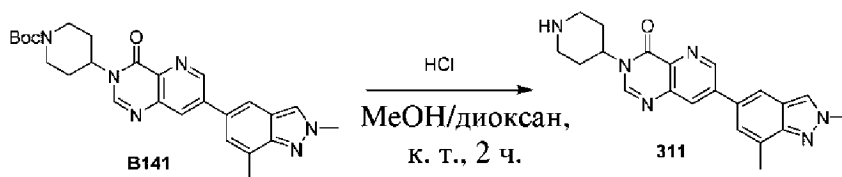
Синтез промежуточного соединения B141



Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-4-оксопиридо[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (108 мг, 0,26 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (108 мг, 0,396 ммоль), Cs_2CO_3 (215 мг, 0,66 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (22 мг, 0,0264 ммоль) в смеси диоксана (4,0 мл) и воды (0,5 мл) нагревали до 90°C в течение 1,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит с применением 10% раствора метанола в DCM в качестве элюента. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-10% метанола в этилацетате с получением *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-оксопиридо[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)пиперидин-1-

карбоксилата (101 мг, 81%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 475,2 [M+H]⁺.

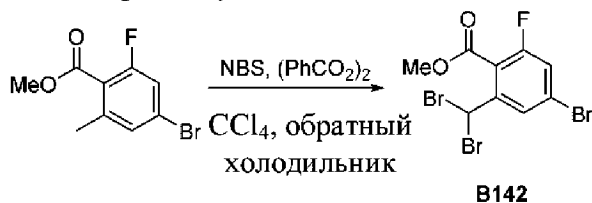
Синтез соединения 311



К раствору *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-оксопиридо[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (101 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (8,0 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (7,0 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Добавляли водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и DCM (30 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-20% MeOH:Et₃N (соотношение 2:1) в DCM. Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (48 мг, 60%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 375,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 9,20 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,53 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,12 (1H, s), 7,56 (1H, s), 4,72 (1H, t, J=11,8 Гц), 4,22 (3H, s), 3,10 (2H, d, J=12,2 Гц), 2,60-2,66 (5H, m), 1,80-1,98 (4H, m).

Пример 73. Синтез соединения 312

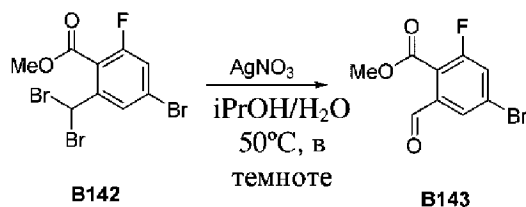
Синтез промежуточного соединения B142



Метил-4-бром-2-фтор-6-метилбензоат (1,00 г, 3,97 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,57 г, 8,73 ммоль) растворяли в CCl₄ (26 мл). К реакционной смеси добавляли пероксид бензоила (64,1 мг, 0,198 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (100 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 М Na₂S₂O₃ (50 мл), насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора (2 x 50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали

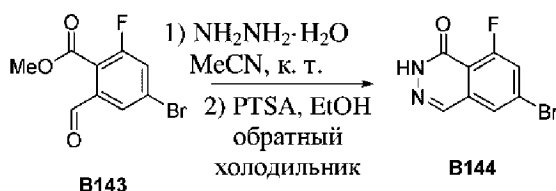
при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-20% этилацетата в гексане с получением метил-4-бром-2-(дибромметил)-6-фторбензоата (860 мг, 54%) в виде масла. LCMS (ES, масса/заряд): 404,7 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B143



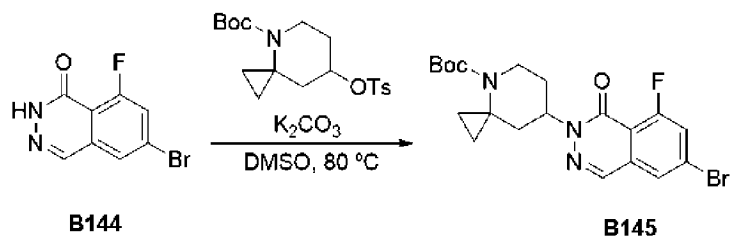
К раствору метил-4-бром-2-(дибромметил)-6-фторбензоата (360 мг, 0,889 ммоль) в изопропанол (7,1 мл) и воде (1,8 мл) добавляли нитрат серебра (453 мг, 2,67 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение ночи в темноте. Реакционную смесь фильтровали через целит с применением этилацетата в качестве элюента. Фильтрат концентрировали до сухого состояния in vacuo с получением смеси 1:1 сложного эфира и карбоновой кислоты, метил-4-бром-2-фтор-6-формилбензоата (194 мг, 84%), которую применяли в готовом виде. LCMS (ES, масса/заряд): 260,9 [M+H]⁺ (ester), 246,9 [M+H]⁺ (acid).

Синтез промежуточного соединения B144



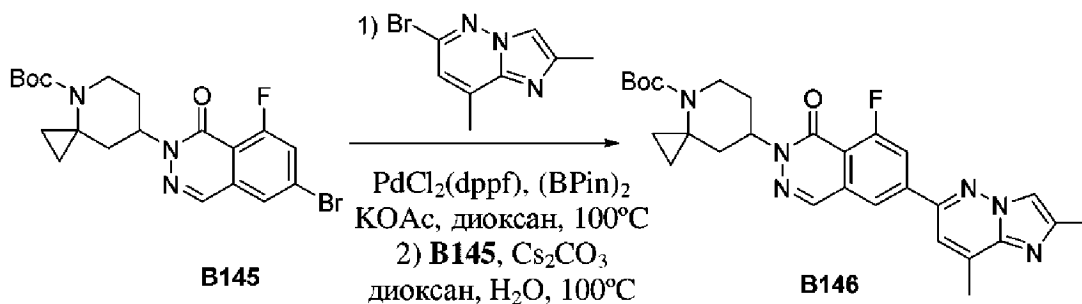
К 6-бром-8-фталазин-1(2H)-ону (194 мг, 0,743 ммоль) добавляли ацетонитрил (5 мл) с последующим добавлением моногидрата гидразина (48,4 мг, 0,966 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, и образовывался осадок. Осадок собирали путем вакуумного фильтрования и твердое вещество промывали холодным ацетонитрилом (10 мл), затем высушивали в высоком вакууме в течение 1 часа. Полученное твердое вещество растворяли в этаноле (5 мл) и к раствору добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (7,1 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 72 часов, затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором (2 x 50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 6-бром-8-фторфталазин-1(2H)-она (210 мг, 97%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 242,9 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B145



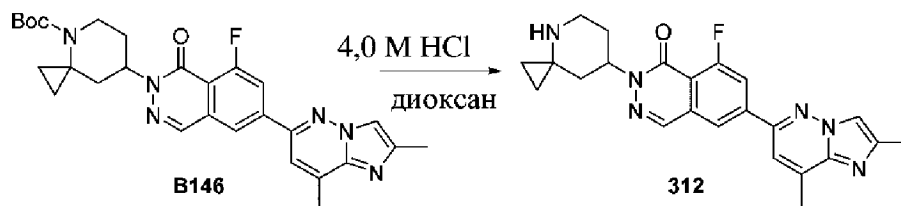
К смеси 6-бром-8-фторфалазин-1(2H)-она (210 мг, 0,864 ммоль) и *трет*-бутил-7-(тозилокси)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (659 мг, 1,73 ммоль) добавляли DMSO (4,3 мл) с последующим добавлением K_2CO_3 (512 г, 3,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 48 часов, затем разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и соевым раствором (2 x 50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 10-100% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-7-(6-бром-8-фтор-1-оксофалазин-2(1H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (34 мг, 9%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 474,1 $[M+Na]^+$.

Синтез промежуточного соединения B146



Смесь 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина (43 мг, 0,19 ммоль), бис(пинаcolato)дибора (50 мг, 0,19 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (11 мг, 0,015 ммоль) и ацетата калия (45 мг, 0,45 ммоль) растворяли в диоксане (750 мкл) и аргон барботировали через полученную смесь в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа, затем охлаждали. К реакционной смеси добавляли *трет*-бутил-7-(6-бром-8-фтор-1-оксофалазин-2(1H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (34 мг, 0,075 ммоль) в диоксане (0,6 мкл) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (225 мг, 0,690 ммоль) в воде (200 мкл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, затем разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и соевым раствором (2 x 20 мл). Затем органическую фазу фильтровали под вакуумом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с применением градиента 50-100% ацетонитрила в воде с получением *трет*-бутил-7-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-8-фтор-1-оксофалазин-2(1H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (13 мг, 33%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 519,3 $[M+H]^+$.

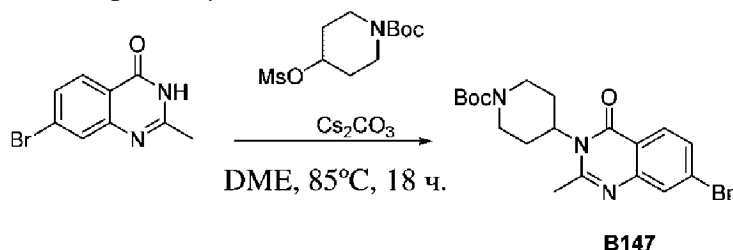
Синтез соединения 312



К *трет*-бутил-7-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-1-оксофталазин-2(1H)-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилату (13 мг, 25 мкмоль) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разделяли между DCM (20 мл) и 0,25 М NaOH (20 мл) и перемешивали с обеспечением нейтрализации. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)фталазин-1(2H)-она (10 мг, 95%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 419,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,26 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,06 (2H, s), 7,83 (1H, s), 7,34 (1H, s), 5,37 (1H, m), 3,67-3,79 (1H, m), 3,24 (1H, d, J=12,9 Гц), 3,02 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,40 (1H, t, J=12,2 Гц), 1,98 (2H, m), 0,74 (2H, m), 0,56 (2H, m).

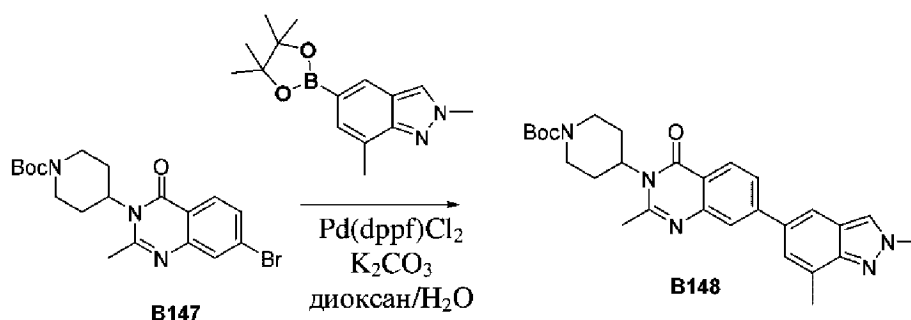
Пример 74. Синтез соединения 313

Синтез промежуточного соединения B147



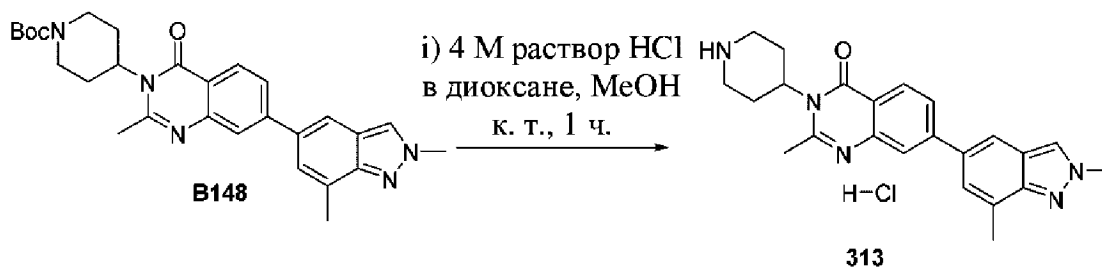
К раствору 7-бром-2-метилхиназолин-4(3H)-она (300 мг, 1,19 ммоль) в DME (5,8 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли Cs₂CO₃ (1,17 г, 3,58 ммоль) и *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и NH₄Cl (насыщ.) (50 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью NH₄Cl (насыщ.) (50 мл), NaHCO₃ (насыщ.) (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии с элюированием градиентом 20%-100% этилацетат/гексан с получением *трет*-бутил-4-(7-бром-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (91 мг, 18%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 422,1, 424,1 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B148



Суспензию *трет*-бутил-4-(7-бром-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль) и 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-2H-индазола (70 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали аргоном. Затем добавляли K_2CO_3 (88 мг, 0,64 ммоль) к реакционной смеси с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (15 мг, 0,021 ммоль). Полученный раствор перемешивали при $100^\circ C$ в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с применением картриджа C18, элюировали смесью ацетонитрил/вода (0,1% HCl), от 20% до 80%, с получением *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 96%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 488,3 $[M+H]^+$.

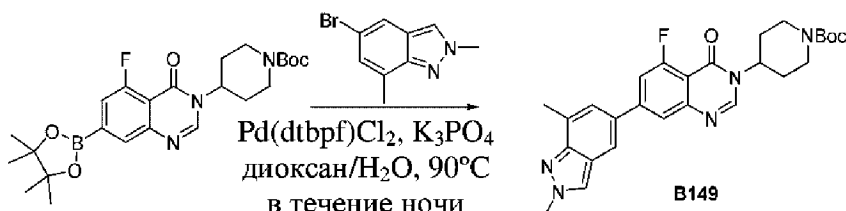
Синтез соединения 313



К раствору *трет*-бутил-4-(7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и DCM (0,5 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., и образовывался осадок. Осадок собирали, промывали с помощью EtOAc (2,0 мл x 2), затем растворяли в воде (2 мл) и лиофилизировали с получением 7-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-метил-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она в виде твердого вещества (19 мг, 24%). LCMS (ES, масса/заряд): 388,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 9,23 (1H, br s), 8,57 (1H, br s), 8,45 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,07 (1H, br s), 7,94-7,96 (2H, m), 7,42 (1H, s), 4,54 (1H, m), 4,20 (3H, s), 3,38 (2H, d, $J=11,9$ Гц), 3,08 (2H, m), 2,89 (5H, m), 2,58 (3H, s), 2,02 (2H, d, $J=12,7$ Гц).

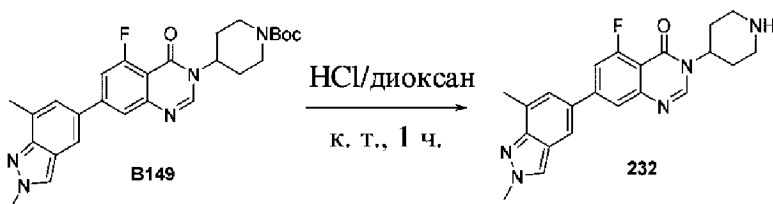
Пример 75. Синтез соединения 232

Синтез промежуточного соединения B149



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 5-бром-2,7-диметилиндазола (57,06 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (61,00 мг, 58,74%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):492 [M+H]⁺.

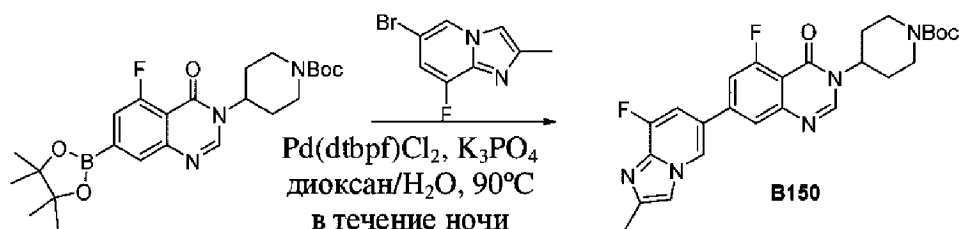
Синтез соединения 232



Смесь трет-бутил-4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (61,00 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок: XBridge Prep OBD C18, колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 35% В за 8 мин.) с получением 7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (25,90 мг, 53,32%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J=6,7 Гц, 2H), 8,06 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=12,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J=1,5 Гц, 1H), 4,67 (tt, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,89 (qd, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H).

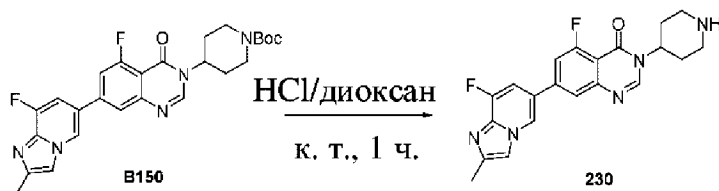
Пример 76. Синтез соединения 230

Синтез промежуточного соединения B150



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (116,13 мг, 0,51 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3,00 мл, 5:1) добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (27,54 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (269,06 мг, 1,27 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-4-(5-фтор-7-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140,00 мг, 66,87%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):496 [M+H]⁺.

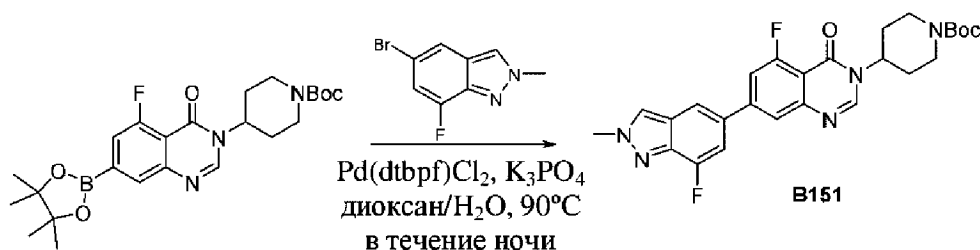
Синтез соединения 230



Смесь трет-бутил-4-(5-фтор-7-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70,00 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 58% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-7-{8-фтор-2-метилимидазо [1,2-а]пиридин-6-ил}-3-(пиперидин-4-ил)хинозаолин-4-она (21,10 мг, 37,77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):396 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=3,2, 1,1 Гц, 1H), 7,75 (ddd, J=12,7, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (ddd, J=12,7, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 4,66 (tt, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,09 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,60 (td, J=12,2, 2,5 Гц, 2H), 2,39 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,89 (qd, J=11,9, 4,0 Гц, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H).

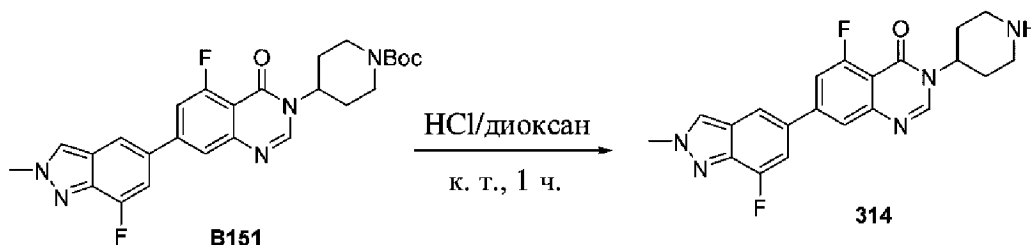
Пример 77. Синтез соединения 314

Синтез промежуточного соединения B151

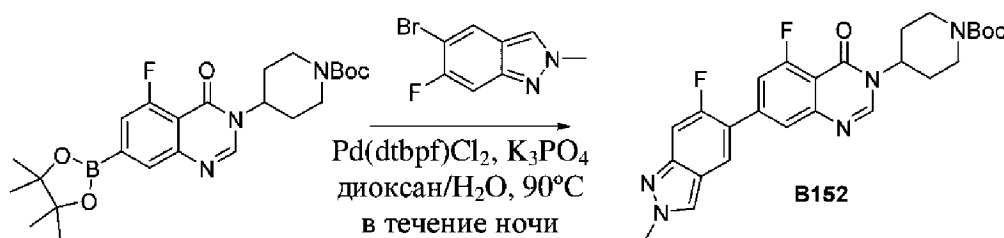


К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 5-бром-7-фтор-2-метилиндазола (58,07 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли K_3PO_4 (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(5-фтор-7-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-оксохинозолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 76,42%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 496 $[M+H]^+$.

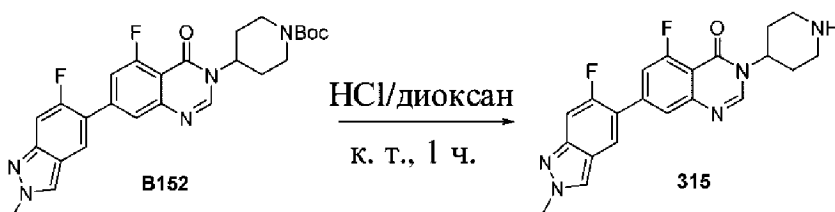
Синтез соединения 314



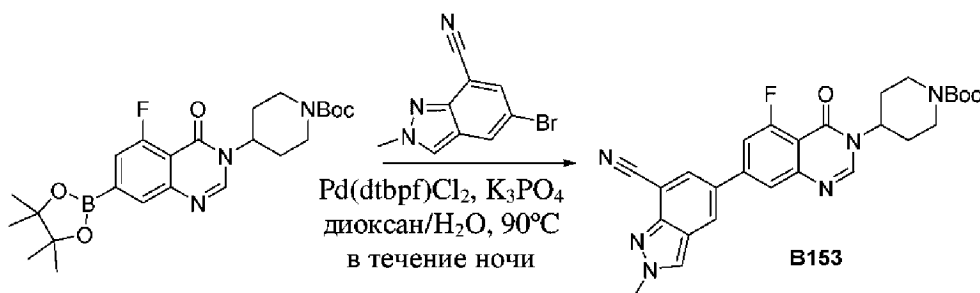
Смесь трет-бутил-4-(5-фтор-7-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-оксохинозолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 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: от 5% В до 55% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-7-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хинозолин-4(3H)-она (42,60 мг, 66,73%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 396 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=12,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=12,1$, 1,2 Гц, 1H), 4,67 (tt, $J=12,1$, 4,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,61 (td, $J=12,2$, 2,5 Гц, 2H), 1,89 (qd, $J=11,9$, 4,0 Гц, 2H), 1,77 (dd, $J=12,8$, 3,7 Гц, 2H).

Пример 78. Синтез соединения 315*Синтез промежуточного соединения B152*

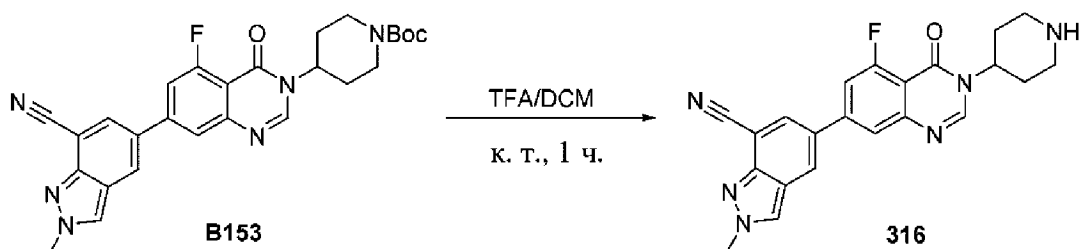
К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 5-бром-6-фтор-2-метилиндазола (58,07 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (27,54 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-4-[5-фтор-7-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60,00 мг, 57,31%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 496 [M+H]⁺.

Синтез соединения 315

Смесь трет-бутил-4-[5-фтор-7-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60,00 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок: Xselect CSH OBD, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 36% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-7-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (34,90 мг, 72,89%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 396 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J=16,7 Гц, 2H), 8,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 4,68 (tt, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,61 (td, J=12,2, 2,5 Гц, 2H), 1,89 (qd, J=11,9, 4,0 Гц, 2H), 1,77 (d, J=10,9 Гц, 2H).

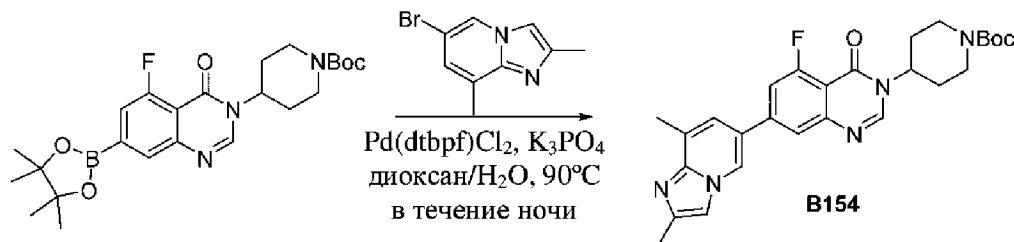
Пример 79. Синтез соединения 316*Синтез промежуточного соединения B153*

К смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 5-бром-2-метилиндазол-7-карбонитрила (59,85 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) частями добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.) при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-4-[7-(7-циано-2-метилиндазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохинозаолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (65,00 мг, 61,22%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):503 [M+H]⁺.

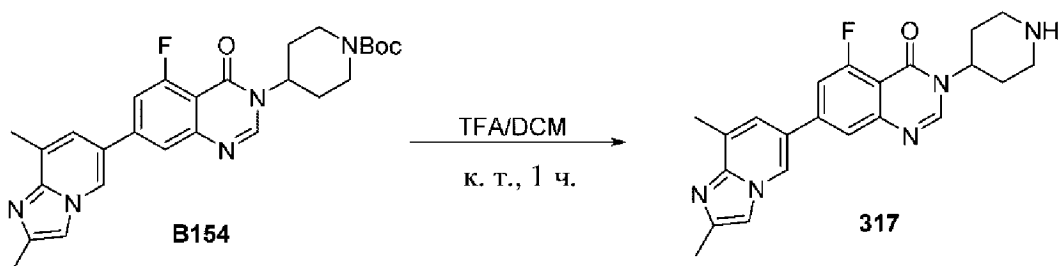
Синтез соединения 316

Смесь трет-бутил-4-[7-(7-циано-2-метилиндазол-5-ил)-5-фтор-4-оксохинозаолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (65,00 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (0,5 мл) в DCM (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 45% В за 8 мин.) с получением 5-[5-фтор-4-оксо-3-(пиперидин-4-ил)хинозаолин-7-ил]-2-метилиндазол-7-карбонитрила (20,10 мг, 38,62%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,51-8,43 (m, 2H), 7,92 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=12,6, 1,8 Гц, 1H), 4,67 (tt, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,61 (td, J=12,1, 2,4 Гц, 2H), 1,89 (qd, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 1,82-1,73

(m, 2H).

Пример 80. Синтез соединения 317*Синтез промежуточного соединения B154*

К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридина (57,06 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) частями добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.) при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-(7-{2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-фтор-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50,00 мг, 48,15%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):492 [M+H]⁺.

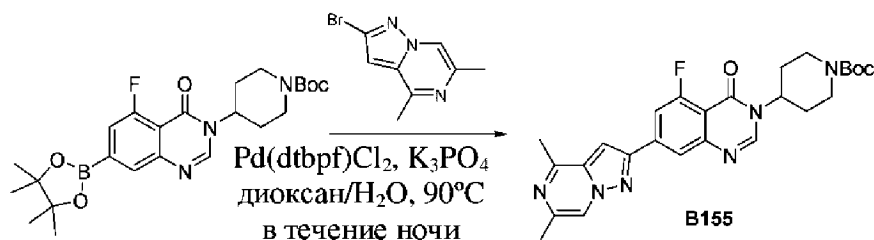
Синтез соединения 317

Смесь трет-бутил-4-(7-{2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-фтор-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50,00 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (0,5 мл) в DCM (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 35% В за 8 мин.) с получением 7-{2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4-она (17,80 мг, 44,71%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=14,6, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (t, J=1,6 Гц, 1H), 4,67 (tt,

$J=12,0, 3,9$ Гц, 1H), 3,09 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,89 (qd, $J=12,0, 4,0$ Гц, 2H), 1,78 (t, $J=6,8$ Гц, 2H).

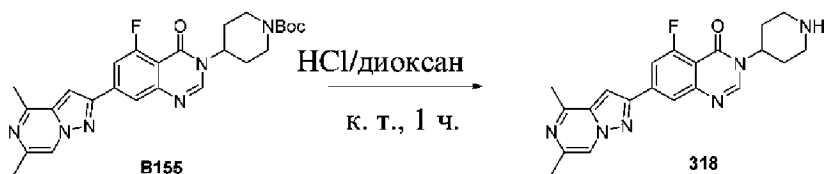
Пример 81. Синтез соединения 318

Синтез промежуточного соединения B155



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразина (57,31 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и K_3PO_4 (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-4-(7-{4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-5-фтор-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (75,00 мг, 72,08%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 318

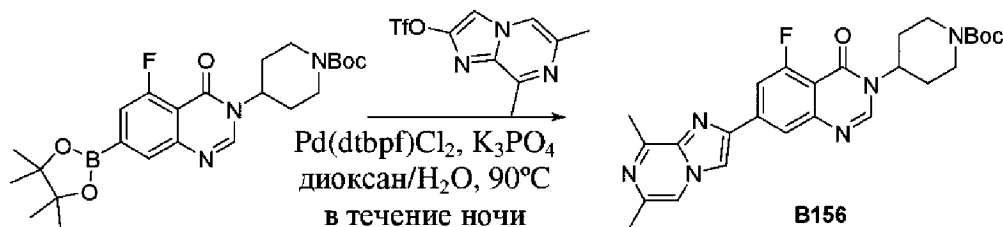


Смесь трет-бутил-4-(7-{4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-5-фтор-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (75,00 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 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: от 5% В до 35% В за 8 мин.) с получением 7-{4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)хинозаолин-4-она (16,90 мг, 28,28%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд):393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=12,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,77

(d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,67 (ddd, $J=12,1, 8,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,09 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,44 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,89 (qd, $J=11,9, 4,0$ Гц, 2H), 1,78 (d, $J=10,9$ Гц, 2H).

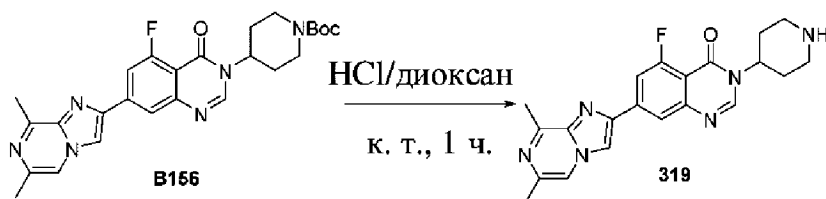
Пример 82. Синтез соединения 319

Синтез промежуточного соединения B156



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 8-метилимидазо[1,2-а]пиразин-2-илтрифторметансульфоната (71,29 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и K_3PO_4 (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил-4-(5-фтор-7-{8-метилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил}-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 79,13%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 319

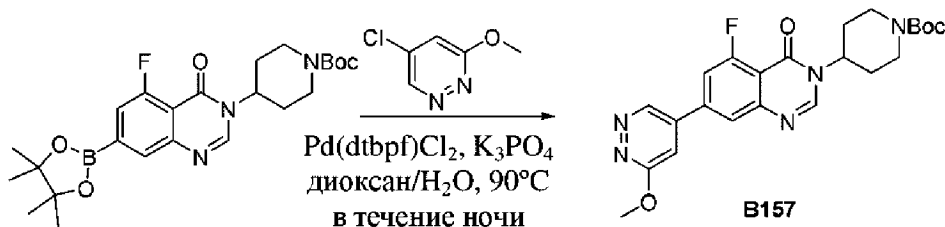


Смесь трет-бутил-4-(5-фтор-7-{8-метилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил}-4-оксохинозаолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN ; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 32% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-7-{8-метилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил}-3-(пиперидин-4-ил)хинозаолин-4-она (17,80 мг, 28,14%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (s,

1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=12,2, 1,6 Гц, 1H), 4,66 (tt, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,40 (d, J=1,0 Гц, 3H), 1,89 (qd, J=11,9, 4,0 Гц, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H).

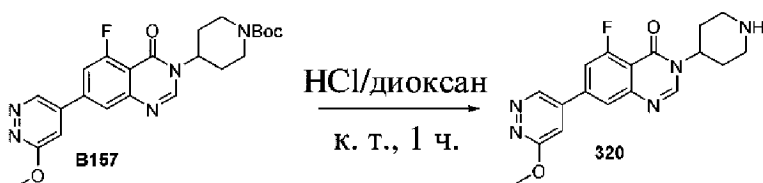
Пример 83. Синтез соединения 320

Синтез промежуточного соединения B157



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 5-хлор-3-метоксипиридазина (36,65 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) частями добавляли K_3PO_4 (134,53 мг, 0,633 ммоль, 3 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[5-фтор-7-(6-метоксипиридазин-4-ил)-4-оксохиноазаолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (85,00 мг, 88,33%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):456 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 320

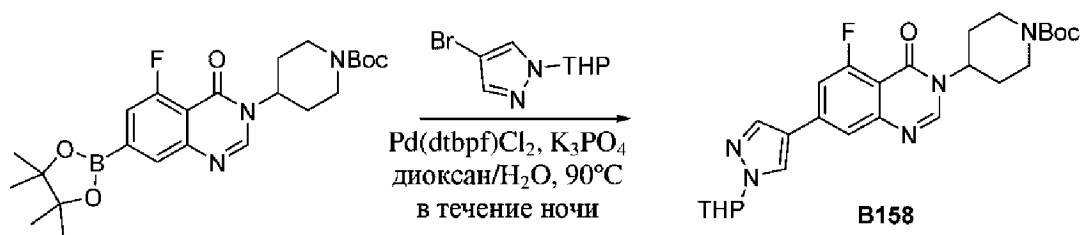


Смесь трет-бутил-4-[5-фтор-7-(6-метоксипиридазин-4-ил)-4-оксохиноазаолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (85,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок: XBridge Prep OBD C18, колонка 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: от 5% В до 35% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-7-(6-метоксипиридазин-4-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиноазаолин-4-она (23,40 мг, 35,29%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд):356 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,47 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,00-7,89 (m, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,66 (tt, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,60 (td, J=12,1, 2,4 Гц, 2H), 1,89 (qd, J=11,9, 4,0 Гц,

2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Пример 84. Синтез соединения 321

Синтез промежуточного соединения B158



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[5-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и 4-бром-1-(оксан-2-ил)пиразола (58,58 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в смеси диоксан/вода (3 мл, 5:1) добавляли K_3PO_4 (134,53 мг, 0,63 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (13,77 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-{5-фтор-7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-4-оксохиназолин-3-ил}пиперидин-1-карбоксилата (53,00 мг, 50,42%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 498 $[M+H]^+$.

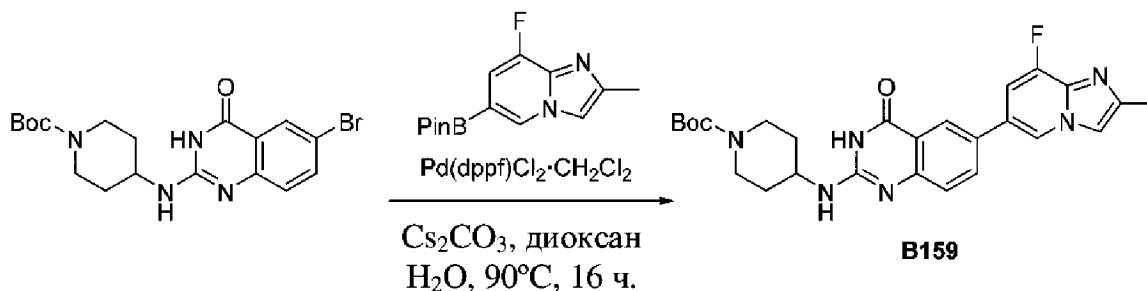
Синтез соединения 321



Смесь трет-бутил-4-{5-фтор-7-[1-(оксан-2-ил)пиразол-4-ил]-4-оксохиназолин-3-ил}пиперидин-1-карбоксилата (53,00 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газообразного) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок: 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: от 5% В до 40% В за 8 мин.) с получением 5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-она (13,80 мг, 41,35%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 314 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=12,6, 1,7$ Гц, 1H), 4,64 (tt, $J=12,1, 4,0$ Гц, 1H), 3,10 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 1,95(m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

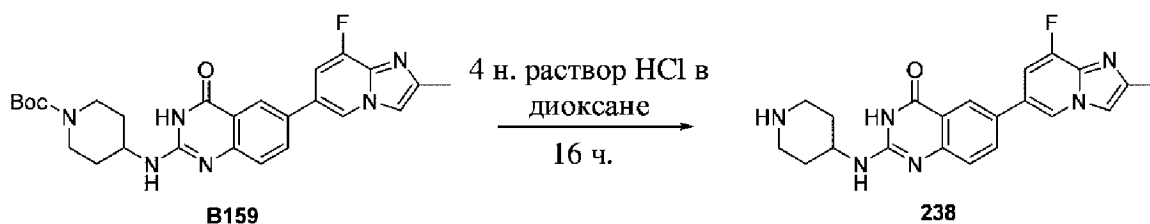
Пример 85. Синтез соединения 238

Синтез промежуточного соединения B159



Аргон барботировали через смесь *трет*-бутил-4-((6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль), 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (57,9 мг, 0,21 ммоль) и диоксана (2,1 мл). К реакционной смеси добавляли воду (0,1 мл) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (174 мг, 0,53 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17,4 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем нагревали при 95°C в течение 16 ч. Добавляли DMF к охлажденной реакционной смеси с последующим добавлением по каплям 1 н. HCl до достижения значения pH, равного 7. Реакционную смесь фильтровали через целит, ополаскивали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с применением градиента от 80 до 100% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-4-((6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 59%). LCMS (ES, масса/заряд): 493,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_{H} 10,75 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=2,3$ Гц), 7,91 (1H, dd, $J=8,5, 2,3$ Гц), 7,81 (1H, d, $J=2,9$ Гц), 7,51 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 7,35 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 6,39 (1H, s), 4,00 (1H, br s), 3,84 (2H, d, $J=13,3$ Гц), 2,96 (2H, br s), 2,36 (3H, s), 1,93 (2H, d, $J=12,3$ Гц), 1,40 (9H, s), 1,31-1,36 (2H, m).

Синтез соединения 238

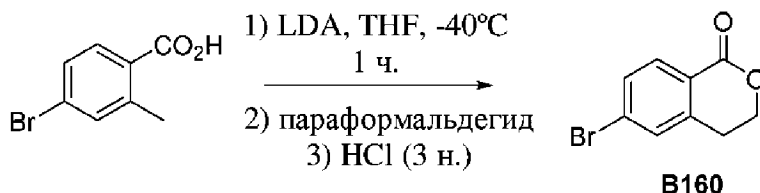


К *трет*-бутил-4-((6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилату (62 мг, 0,13 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл). Суспензию перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде и фильтровали через шприцевой фильтр 40 мкм. Раствор нейтрализовали до значения pH, равного 6-7, с помощью 1 н. раствора NaOH. Образовывался осадок, и его собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали. Твердое вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 30% метанола в 2% Et_3N в CH_2Cl_2 с получением 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-4(3H)-она

(22 мг, 45%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 393,1 $[M+H]^+$. **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ_H 8,81 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,80 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J=12,6$ Гц), 7,33 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 6,84 (1H, s), 4,07 (1H, br s), 3,23-3,25 (2H, m), 3,00 (2H, t, $J=11,7$ Гц), 2,35 (3H, s), 2,08 (2H, br s), 1,62 (2H, br s).

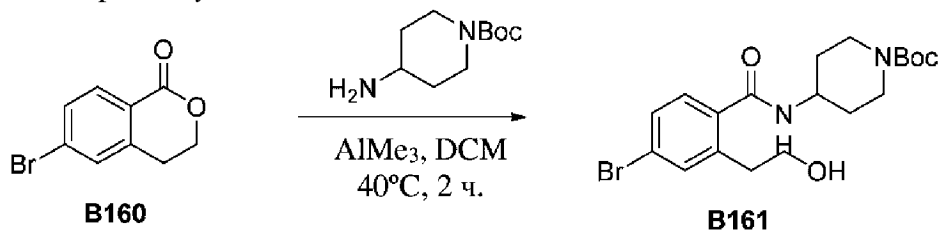
Пример 86. Синтез соединения 247

Синтез промежуточного соединения B160



К раствору LDA (29,06 мл, 2 моль/л, 2,50 экв.) в THF (80 мл) по каплям добавляли 4-бром-2-метилбензойную кислоту (5 г, 23,251 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл) при -40°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. К реакционной смеси частями добавляли параформальдегид (2,79 г, 93,000 ммоль, 4,00 экв.) при 15°C . Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при комнатной температуре, затем гасили водой (200 мл) при 0°C . Реакционную смесь подкисляли до значения pH, равного 3, с помощью раствора HCl (водн.), 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 на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (3:1) с получением 6-бром-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (1,6 г, 30,31%) в виде желтого твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 227 $[M+H]^+$.

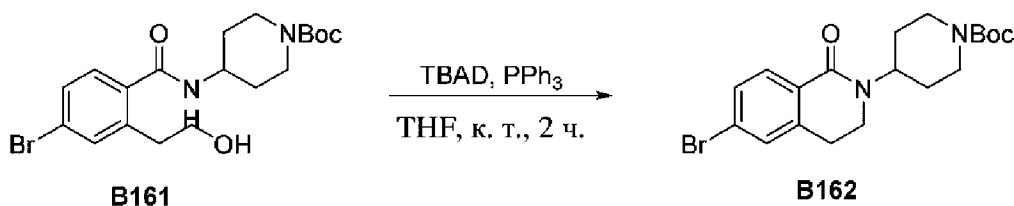
Синтез промежуточного соединения B161



К перемешиваемой смеси 6-бром-3,4-дигидро-2-бензопиран-1-она (2,4 г, 10,570 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (3,18 г, 15,855 ммоль, 1,50 экв.) в DCM (50,00 мл) по каплям добавляли $AlMe_3$ в толуоле (7,93 мл, 2 моль/л, 1,50 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 40°C в атмосфере азота, затем гасили водой (100 мл) при 0°C . Реакционную смесь подкисляли до значения pH, равного 3, с помощью раствора HCl (водн.), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[4-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензамидо]пиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 86,34%) в виде

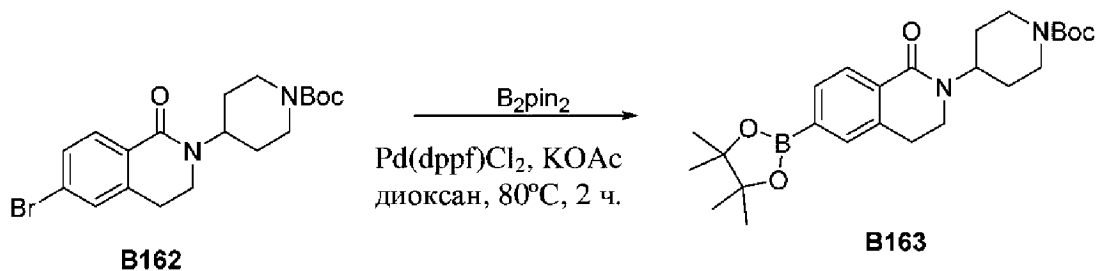
твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 427 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B162



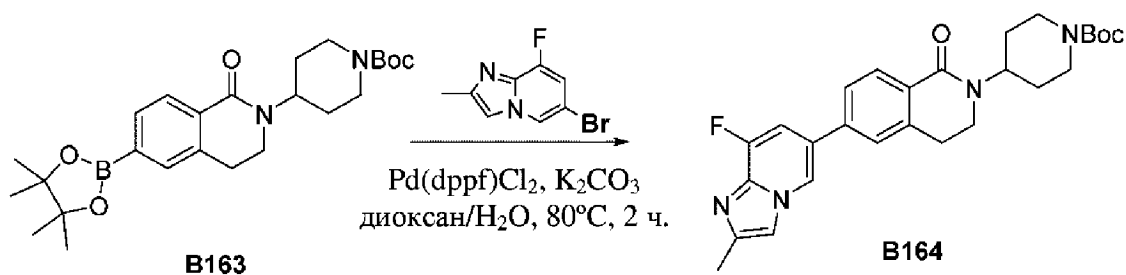
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[4-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензамидо]пиперидин-1-карбоксилата (3,40 г, 7,956 ммоль, 1,00 экв.) и PPh₃ (4,17 г, 15,899 ммоль, 2,00 экв.) в THF (120,00 мл) по каплям добавляли DTBAD (3,66 г, 15,912 ммоль, 2,00 экв.) в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (3:1) с получением трет-бутил-4-(6-бром-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, 85,98%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 409 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B163



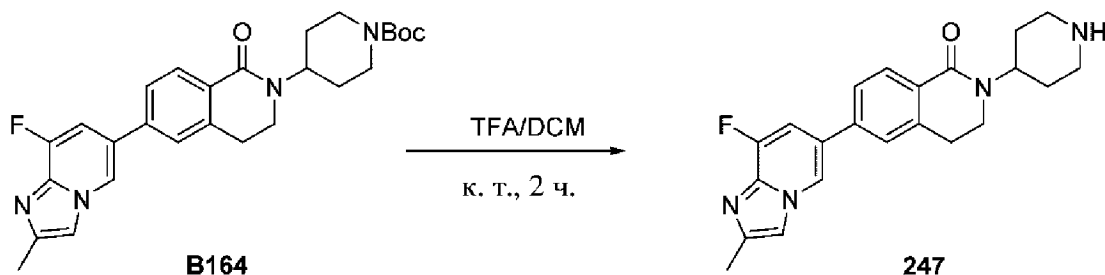
К смеси трет-бутил-4-(6-бром-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 6,108 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,10 г, 12,208 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (50,00 мл) добавляли KOAc (1,80 г, 18,341 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,50 г, 0,614 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (3:1) с получением трет-бутил-4-[1-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 89,69%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 457 [M+H]⁺.

Синтез промежуточного соединения B164



К смеси трет-бутил-4-[1-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (120,00 мг, 0,263 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (66,25 мг, 0,289 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,50 мл) добавляли K_2CO_3 (109,02 мг, 0,789 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (10,71 мг, 0,013 ммоль, 0,05 экв.). 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 смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (15:1) с получением трет-бутил-4-(6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 79,47%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 479 $[M+H]^+$.

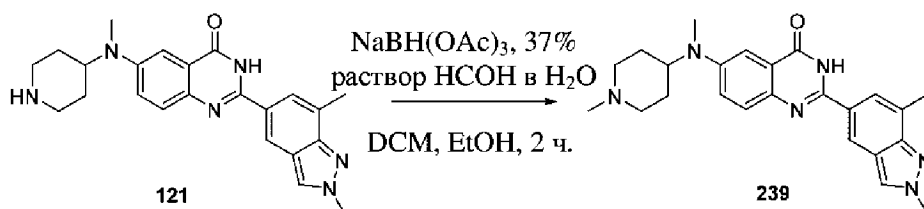
Синтез соединения 247



Смесь трет-бутил-4-(6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,209 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (0,20 мл) в DCM (1,00 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка, XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ацетонитрил; градиент: от 5% фазы В до 40% за 8 мин.) с получением 6-[8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (36,5 мг, 46,16%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 379 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,56 (dd, $J=12,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,48 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,57 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,62 (tt, $J=12,0, 6,0$ Гц, 2H), 1,51 (d, $J=11,6$ Гц, 2H).

Пример 87. Синтез соединения 239

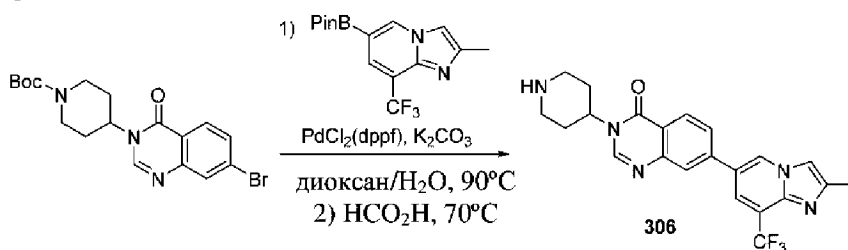
Синтез соединения 239



К суспензии 2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(метил(пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она (28,0 мг, 0,070 ммоль) в DCM (1,35 мл) и этаноле (0,43 мл) добавляли 37% раствор формальдегида в воде (25,9 мкл, 0,348 ммоль) с последующим добавлением $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (88,5 мг, 0,417 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. По каплям добавляли 10% раствор NH_4OH и полученный раствор концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением градиента 10-30% метанола в DCM. Отобранные фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разделяли между 5% раствором метанола в DCM (5 мл) и водой (5 мл). К данной суспензии добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (2,5 мл). Водный слой экстрагировали 5% раствором метанола в DCM (4×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она (19 мг, 66%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 12,13 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,42 (1H, dd, $J=9,2, 3,0$ Гц), 7,28 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 4,19 (3H, s), 3,67-3,75 (1H, m), 2,83-2,87 (5H, m), 2,55 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,06 (2H, t, $J=11,5$ Гц), 1,74-1,83 (2H, m), 1,61 (2H, d, $J=11,8$ Гц).

Пример 88. Синтез соединения 306

Синтез соединения 306

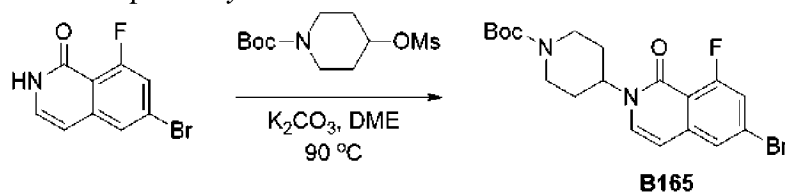


Смесь *трет*-бутил-4-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,29 ммоль), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (134 мг, 0,41 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21 мг, 0,029 ммоль) и K_2CO_3 (203 мг, 1,47 ммоль) растворяли в диоксане (2,0 мл) и воде (345 мкл), затем нагревали при 90°C в течение 4 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Затем органическую фазу фильтровали под вакуумом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с

применением градиента 70-100% этилацетата в гексане. Отобранные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли муравьиную кислоту (5 мл) и полученную смесь энергично перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Органическую фазу нейтрализовали с помощью 1 М NaOH (10 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с нейтральным оксидом алюминия с применением градиента 0-10% метанола в DCM с получением 7-(2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (28 мг, 26%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 428,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,53 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,24 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,57 (1H, s), 4,99 (1H, m), 3,33 (2H, d, J=12,3 Гц), 2,90 (2H, t, J=11,9 Гц), 2,58 (3H, s), 1,81-2,03 (5H, br m).

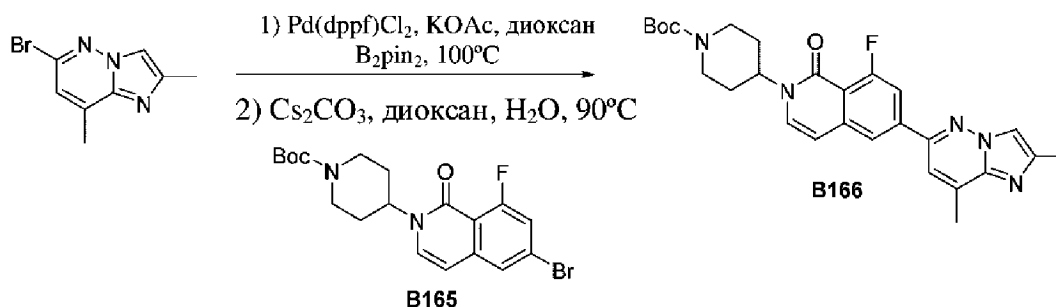
Пример 89. Синтез соединения 322

Синтез промежуточного соединения B165



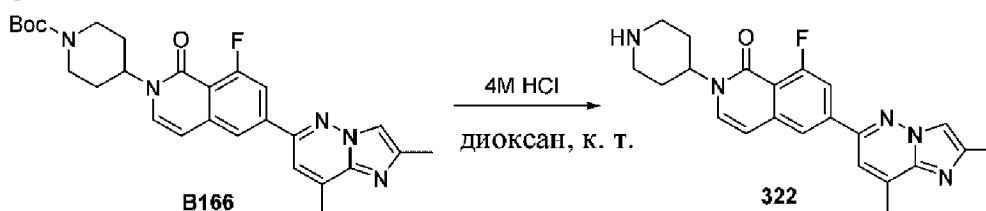
В герметично закупоренную пробирку помещали 6-бром-8-фторизохинолин-1(2H)-он (450 мг, 1,86 ммоль) и карбонат калия (771 мг, 5,58 ммоль). Смесь растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (9 мл) и энергично перемешивали в течение 20 минут. К данной суспензии добавляли *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,59 г, 5,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при 100°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, поглощали с помощью CH₂Cl₂ (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-4-(6-бром-8-фтор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (610 мг, 77%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 447,0 [M+Na]⁺.

Синтез промежуточного соединения B166



Смесь 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (200 мг, 886 мкмоль), бис(пинаcolato)дибора (225 мг, 886 мкмоль), Pd(dppf)Cl_2 (50 мг, 68,2 мкмоль) и ацетата калия (201 мг, 2,05 ммоль) в диоксане (4,5 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли раствор *трет*-бутил-4-(6-бром-8-фтор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (290 мг, 682 мкмоль) в диоксане (3,6 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (667 мг, 2,05 ммоль) и воды (0,9 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит с применением 10% раствора метанола в DCM в качестве элюента. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и DCM (30 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% этилацетата в DCM с получением *трет*-бутил-4-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 72%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, масса/заряд): 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения 322



К раствору *трет*-бутил-4-(6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 488 мкмоль) в диоксане (4,9 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (9,76 мл, 39,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, поглощали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали с помощью картриджа с силикагелем с применением градиента от 0% до 20% MeOH/ NH_4OH (9:1) в CH_2Cl_2 с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-

4-ил)изохинолин-1(2H)-она (163 мг, 85%) в виде твердого вещества. LCMS (ES, *масса/заряд*): 392,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CHCl₃-d, 400 МГц): δ_H 7,81 (2H, d, J=10,9 Гц) 7,72 (1H, d, J=12,6 Гц), 7,30 (1H, s), 7,24 (1H, d, J=10,9 Гц), 6,59 (1H, d, J=7,5 Гц), 5,15-5,09 (1H, m), 3,26 (2H, d, J=12,2 Гц), 2,87 (2H, t, J=11,9 Гц), 2,73 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,94 (2H, d, J=12,0 Гц), 1,78 (2H, qd, J=12,1, 4,0 Гц).

Пример 90. 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-CJ и аналитического окна, составлявшего 9 ΔC_t , для НТТ-AJ. Такие аналитические окна соответствуют максимальному модулированию, наблюдаемому 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 АЈ), 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 6, 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 6. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	НТТ АЈ, AC_{50} (нМ)	НТТ CJ, AC_{50} (нМ)
108	D	D
152	D	D
153	D	D
156	C	C
157	D	D
158	D	D
159	D	D
160	D	D
161	D	D
162	D	D
163	D	D
165	D	D
166	C	C
167	D	D
172	D	D
173	D	D
174	B	B
175	C	D
176	C	C
177	D	D
178	D	D
179	D	D
180	D	D

181	B	B
182	C	C
185	C	B
186	A	A
188	C	C
190	B	B
191	D	D
192	D	D
203	D	D
204	D	D
205	B	B
206	B	B
207	C	C
208	C	D
209	B	C
210	C	C
215	C	C
216	C	C
217	C	C
218	C	C
219	C	C
220	D	D
221	D	D
222	C	C
223	C	C
224	D	D
225	D	D
226	D	D
227	C	C
228	B	B
229	D	D
230	A	A
231	B	B
232	A	A

233	B	B
234	C	C
235	D	D
236	B	B
237	B	B
238	D	D
239	D	D
241	C	C
242	A	A
243	A	A
244	D	D
245	B	B
246	C	C
247	C	C
248	B	A
249	C	C
250	A	A
251	B	B
252	D	D
253	C	C
254	C	C
255	C	C
256	B	B
257	B	B
258	D	C
259	B	B
260	B	B
261	D	D
262	C	C
263	D	D
264	C	C
265	A	A
266	A	A
267	B	C

268	C	C
269	D	D
270	C	C
271	C	C
272	B	A
273	B	A
274	A	A
276	A	A
277	B	B
278	A	A
279	B	B
280	B	B
281	C	C
282	D	D
283	B	B
284	D	D
285	D	C
286	C	C
287	B	B
288	C	C
290	B	B
297	C	C
298	B	B
299	D	D
300	C	B
301	C	C
302	C	C
303	C	C
304	C	C
305	C	B
308	C	C
313	D	D

Проводили дополнительные исследования для большей панели генов с применением протокола, предоставленного выше. Место соединения между

фланкирующими находящимися сверху и снизу по последовательности экзонами применяли для разработки каноничных qPCR-анализов мест соединения. По меньшей мере один из прямого праймера, обратного праймера или CY5-меченного 5'-нуклеазного зонда (с 3'-гасителем, таким как ZEN/Iowa Black FQ) конструировали так, чтобы он перекрывался с местом соединения экзонов для охвата 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), анализированные на данной панели, приведены в виде IC₅₀ (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрировано в таблице 7, где "А" представляет собой IC₅₀, составляющее менее 100 нМ; "В" представляет собой IC₅₀, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ; и "С" представляет собой IC₅₀, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ; и "D" представляет собой IC₅₀, составляющее более 10 мкМ.

Таблица 7. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	HTT	SMN2	Мишень С
108	D	C	C
152	D	D	D
153	D	C	-
156	C	B	-
157	D	C	-
158	D	D	-
159	D	D	-
160	D	D	D
161	D	D	D
162	D	D	-
163	D	D	D
165	D	B	-
166	C	C	C
167	D	D	D
172	D	D	D
173	D	C	-
174	B	A	-

175	C	C	D
176	C	B	C
177	D	D	C
178	D	D	D
179	D	C	D
180	D	D	C
181	B	A	B
182	C	A	C
190	B	B	B
191	D	D	D
192	D	D	D
203	D	D	D
204	D	D	D
205	B	A	B
206	B	A	B
207	C	B	C
208	D	B	D
209	C	A	C
210	C	B	C
215	C	A	C
216	C	A	C
217	C	B	D
218	C	C	C
219	C	A	C
220	D	D	D
221	D	B	D
222	C	B	C
223	C	B	D
224	D	B	D
225	D	D	D
226	D	B	D
227	C	B	D
228	B	B	B
229	D	D	D

230	A	A	A
231	B	A	C
232	A	A	B
233	B	A	C
234	C	A	D
235	D	B	D
236	B	A	B
237	B	A	C
238	D	D	D
239	D	C	D
241	C	C	C
242	A	A	B
243	A	A	A
244	D	B	D
245	B	A	B
246	C	C	C
247	C	A	C
248	A	A	B
249	C	C	C
250	A	A	B
251	B	A	B
252	D	B	D
253	C	B	C
254	C	C	C
255	C	B	D
256	B	A	D
257	B	A	C
259	B	B	B
260	B	B	C
261	D	C	D
262	C	A	C
263	D	D	D
264	C	B	D
265	A	A	B

266	A	A	B
267	C	A	C
268	C	A	D
269	D	C	D
270	C	B	D
271	C	B	C
272	A	A	B
273	A	-	B
274	A	A	A
275	D	-	D
276	A	A	A
277	B	A	C
278	A	A	B
279	B	A	B
280	B	A	C
281	C	B	C
282	D	C	D
283	B	A	B
284	D	C	D
285	C	A	D
286	C	B	C
287	B	A	B
288	C	C	C
290	B	B	B
297	C	A	C
298	B	A	C
299	D	D	D
300	B	A	C
301	C	C	C
302	C	B	C
303	C	B	C
304	B	A	C
305	B	-	B
308	C	B	C

313	D	B	D
-----	---	---	---

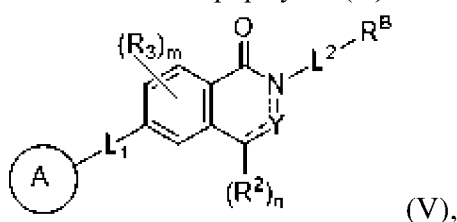
Эквиваленты и объем

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 (V):



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

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

R^B представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил, где алкил и гетероалкил замещены одним или несколькими R^{10} ;

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

каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1 ; каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)- или -C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^7 ;

Y представляет собой N, C(R^{6a}) или C(R^{6a})(R^{6b}), где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, 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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

R^3 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, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

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

каждый R^5 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, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7 ;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или галоген;

каждый R^7 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

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

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, $-OR^A$; 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^9 ;

каждый R^D 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 из R^9 и R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген;

n равняется 0, 1 или 2;

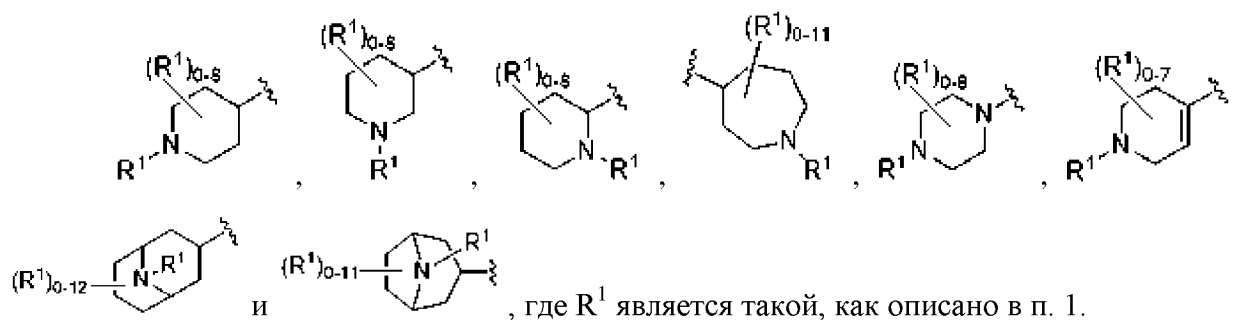
m равняется 0, 1, 2 или 3; и

x равняется 0, 1 или 2.

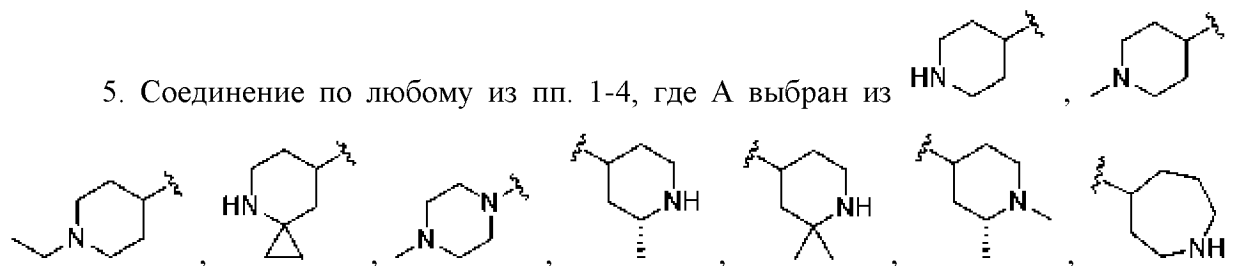
2. Соединение по п. 1, где А представляет собой гетероциклил или гетероарил.

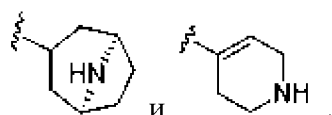
3. Соединение по любому из пп. 1-2, где А представляет собой азотсодержащий гетероциклил или азотсодержащий гетероарил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где А выбран из

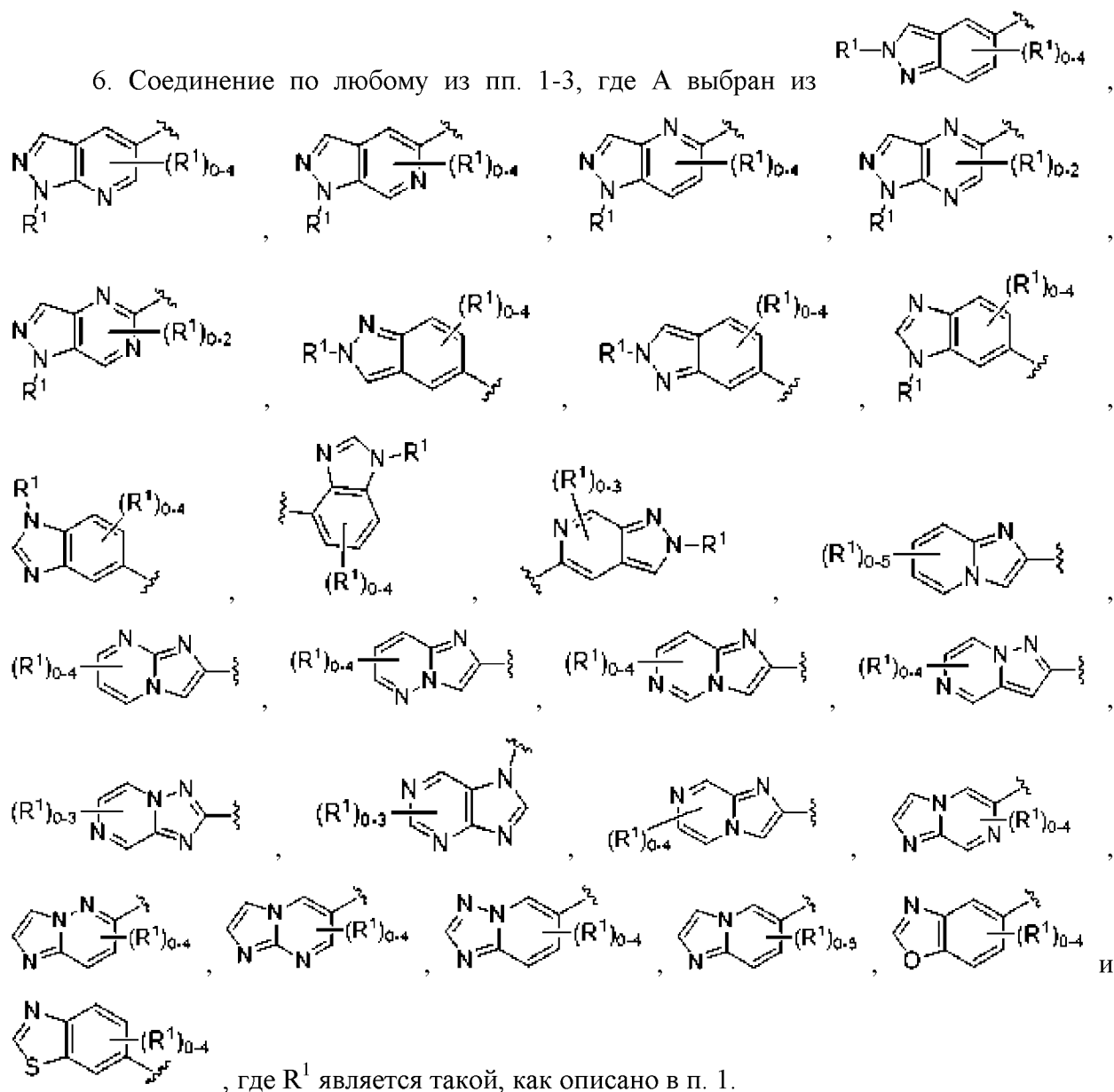


5. Соединение по любому из пп. 1-4, где А выбран из

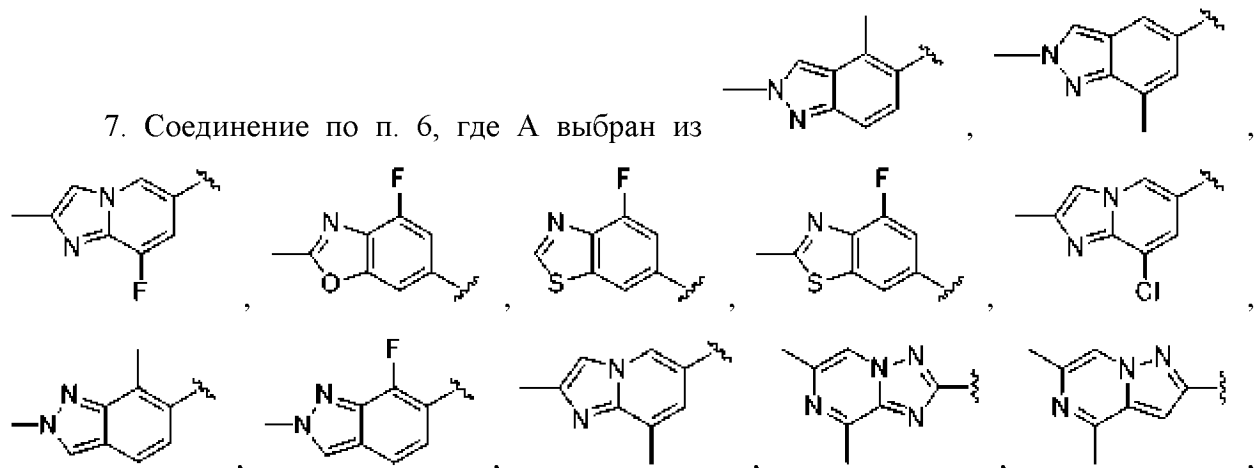


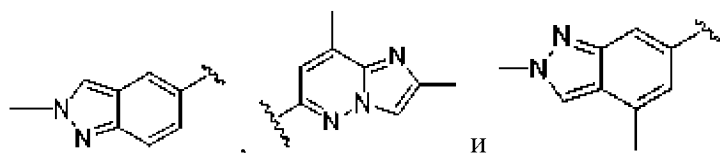


6. Соединение по любому из пп. 1-3, где А выбран из



7. Соединение по п. 6, где А выбран из

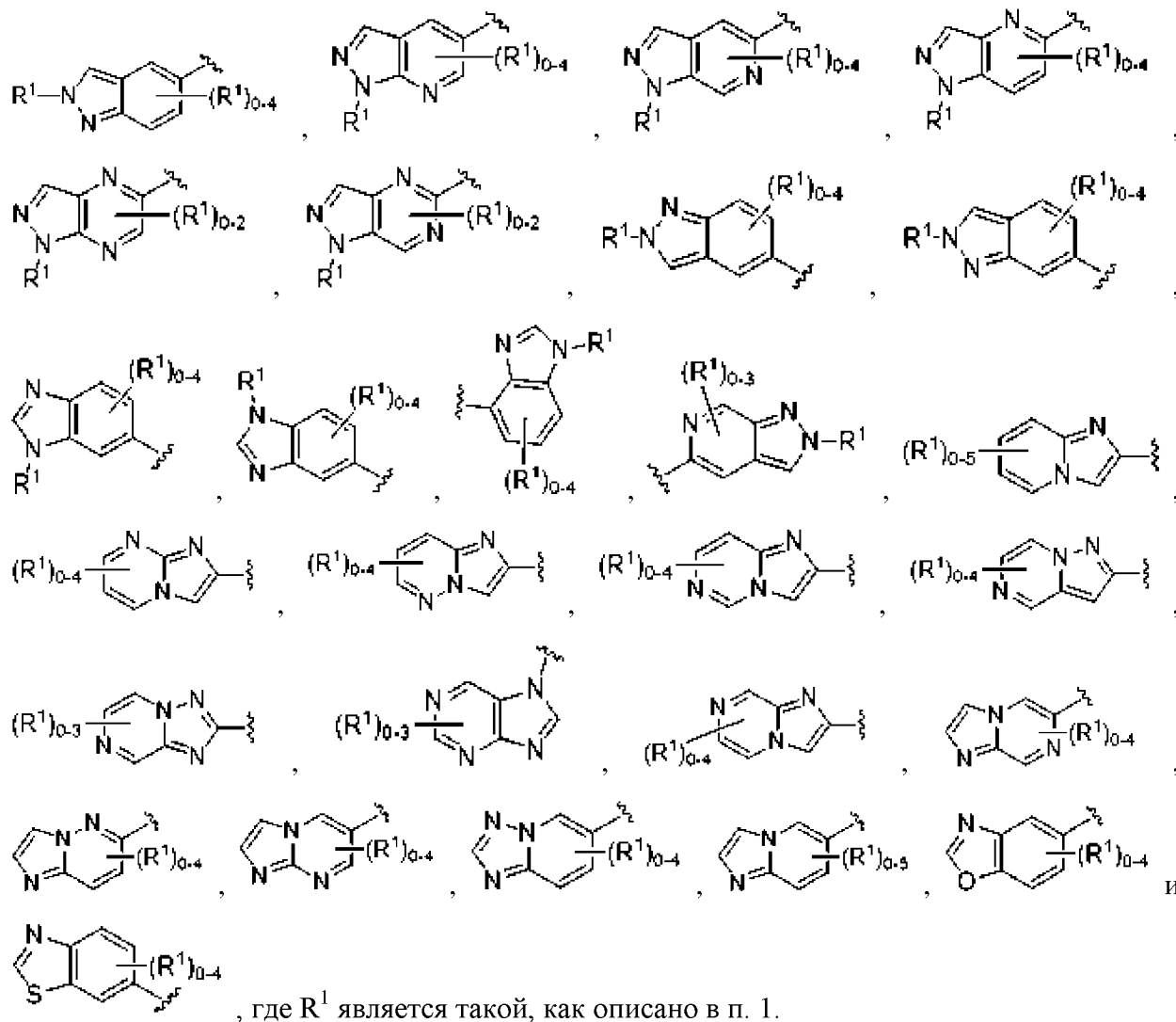




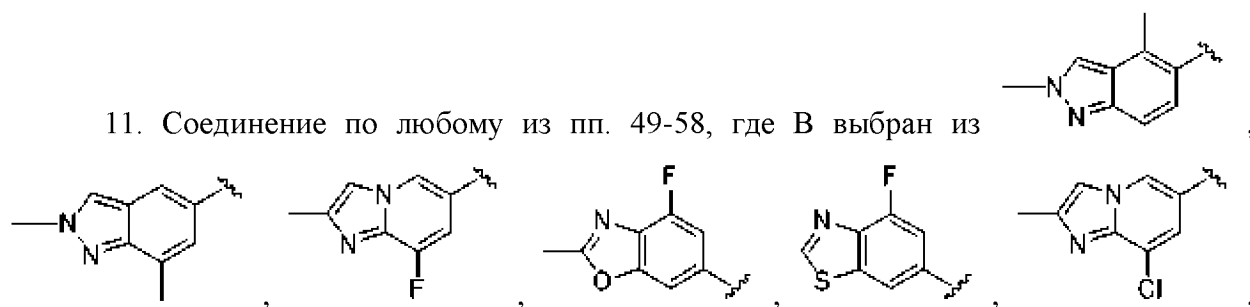
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где В представляет собой гетероарил или гетероцикл.

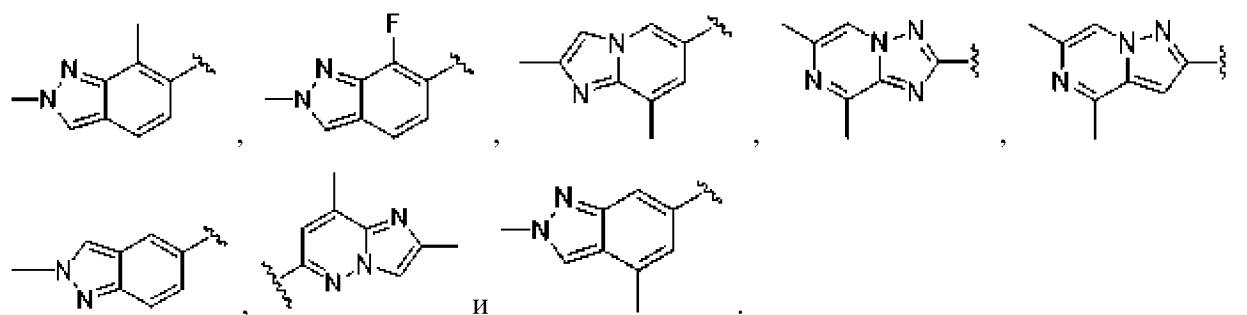
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где В представляет собой азотсодержащий гетероарил или азотсодержащий гетероцикл.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где В выбран из

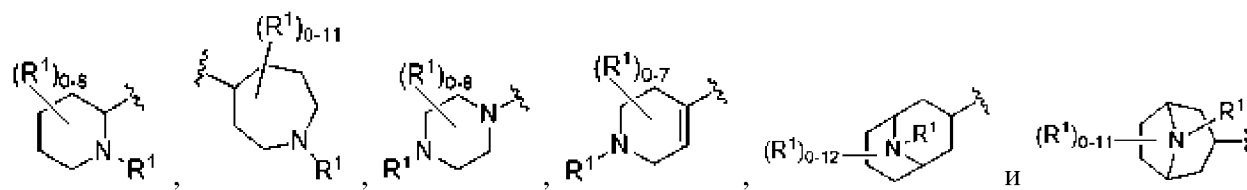
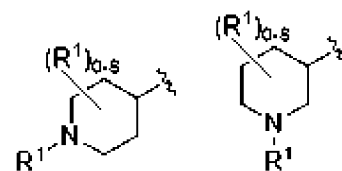


11. Соединение по любому из пп. 49-58, где В выбран из



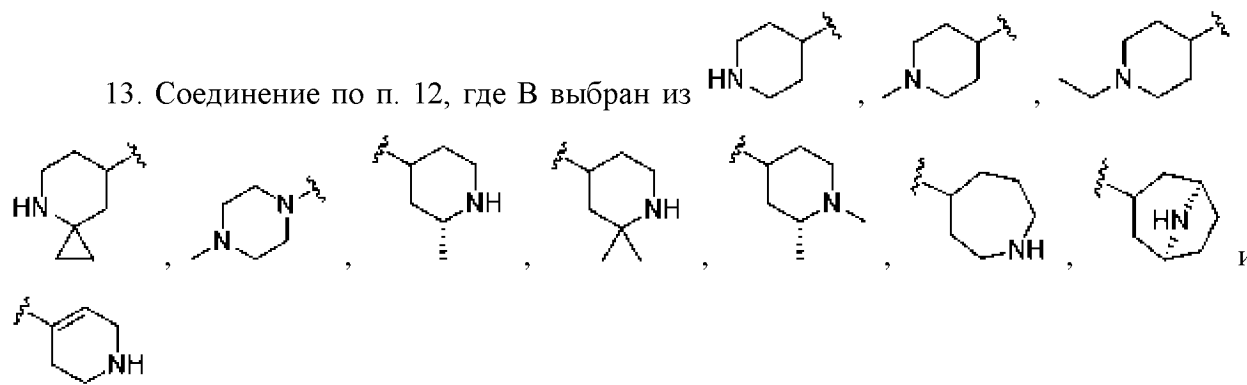


12. Соединение по любому из пп. 1-10, где В выбран из



, где R^1 является такой, как описано в п. 1.

13. Соединение по п. 12, где В выбран из



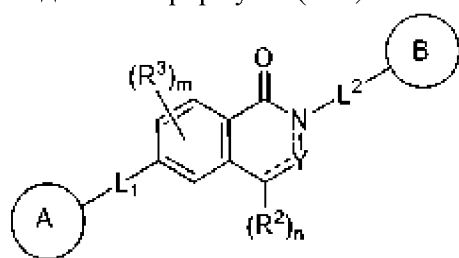
14. Соединение по любому из пп. 1-13, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

15. Соединение по любому из пп. 1-15, где Y представляет собой $C(R^{6a})$ (например, CH) или N.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой водород.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где n равняется 1 или 2.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-a):

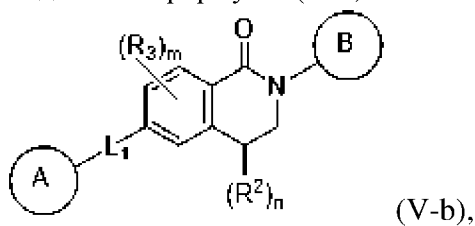


(V-a),

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

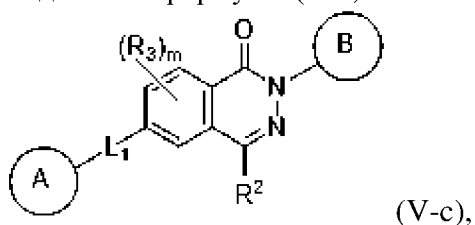
стереоизомер, где A, B, L^1 , L^2 , Y, R^2 , R^3 , m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-b):



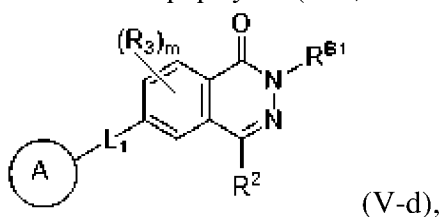
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , R^2 , R^3 и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

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



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , R^2 , R^3 и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

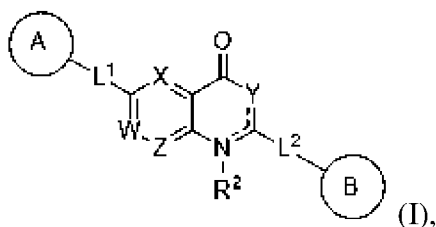
21. Соединение по любому из пп. 1-20, где соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-d):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , R^2 , R^3 и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

22. Соединение по любому из пп. 1-22, где соединение формулы (V) представляет собой соединение, перечисленное в таблице 5, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

23. Соединение формулы (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 R¹;

каждый из L¹ и L² независимо отсутствует, представляет собой C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R⁸)-, -N(R⁸)C(O)- или -C(O)N(R⁸)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R⁹;

каждый из W, X и Z независимо представляет собой C(R³) или N;

Y представляет собой N, N(R^{4a}), C(R^{4b}) или C(R^{4b})(R^{4c}), где пунктирные линии в кольце, содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, C₁-C₆-алкиленарил, C₁-C₆-алкениленарил, C₁-C₆-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 или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁵; или

две группы R¹ 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 R⁵;

R² отсутствует, представляет собой водород или C₁-C₆-алкил;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D или -C(O)OR^D;

R^{4a} представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил или C₁-C₆-галогеналкил;

каждый из R^{4b} и R^{4c} независимо представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген или -OR^A;

каждый R⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D или -S(O)_xR^D, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R⁶;

каждый R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-

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

каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^9 независимо 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 $-C(O)OR^D$;

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} ;

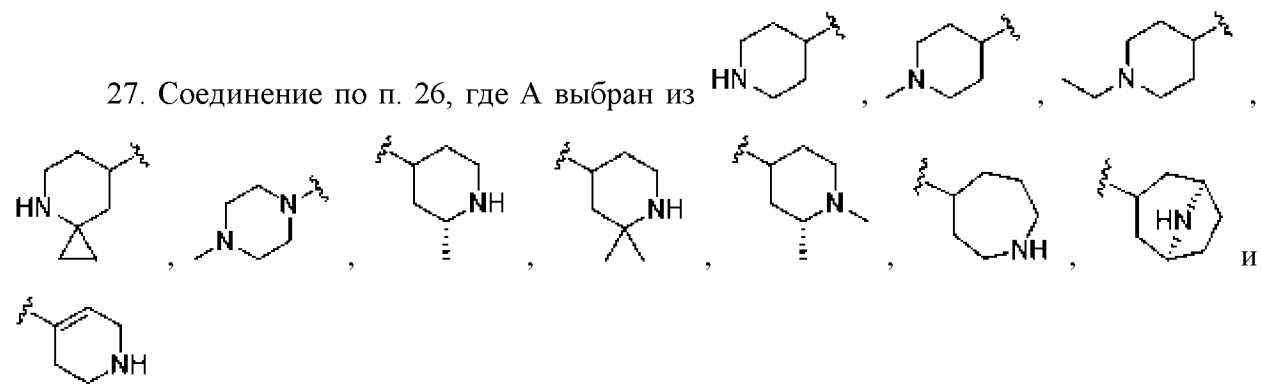
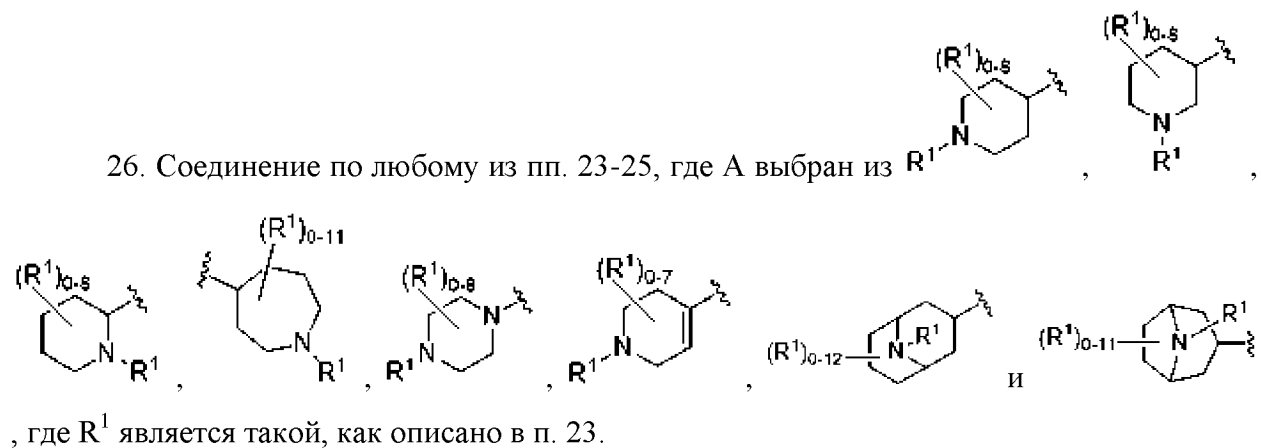
каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиленарил или C_1 - C_6 -алкиленгетероарил;

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

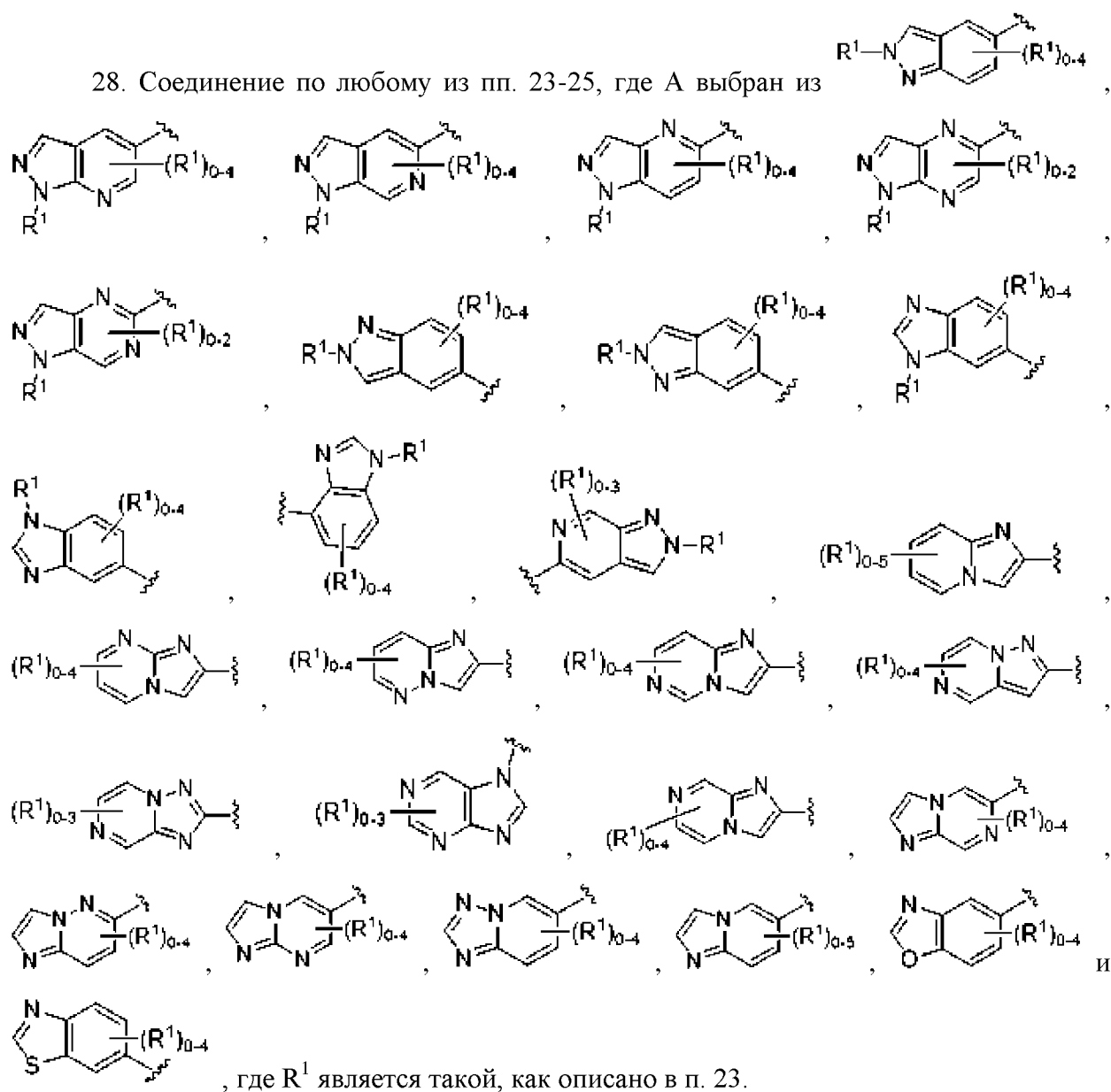
x равняется 0, 1 или 2.

24. Соединение по п. 23, где А представляет собой гетероциклил или гетероарил.

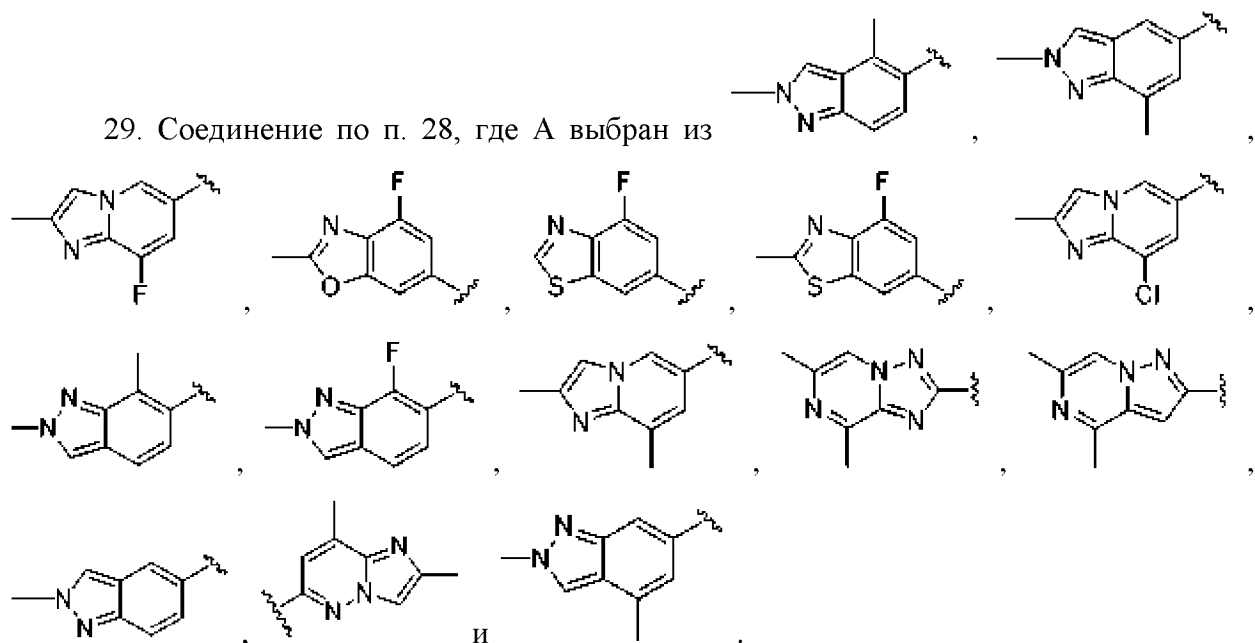
25. Соединение по любому из пп. 23-24, где А представляет собой азотсодержащий гетероциклил или азотсодержащий гетероарил.



28. Соединение по любому из пп. 23-25, где А выбран из

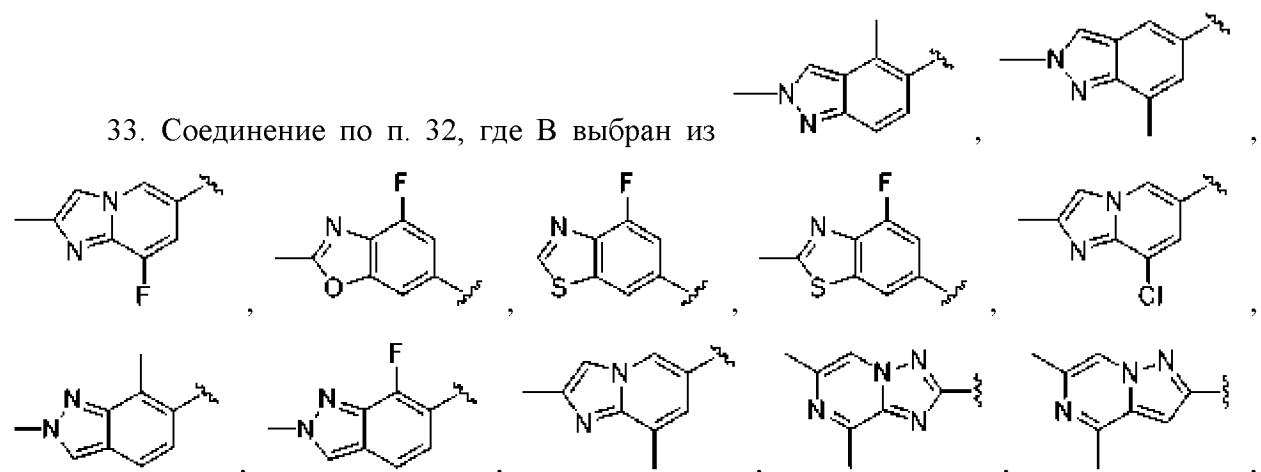
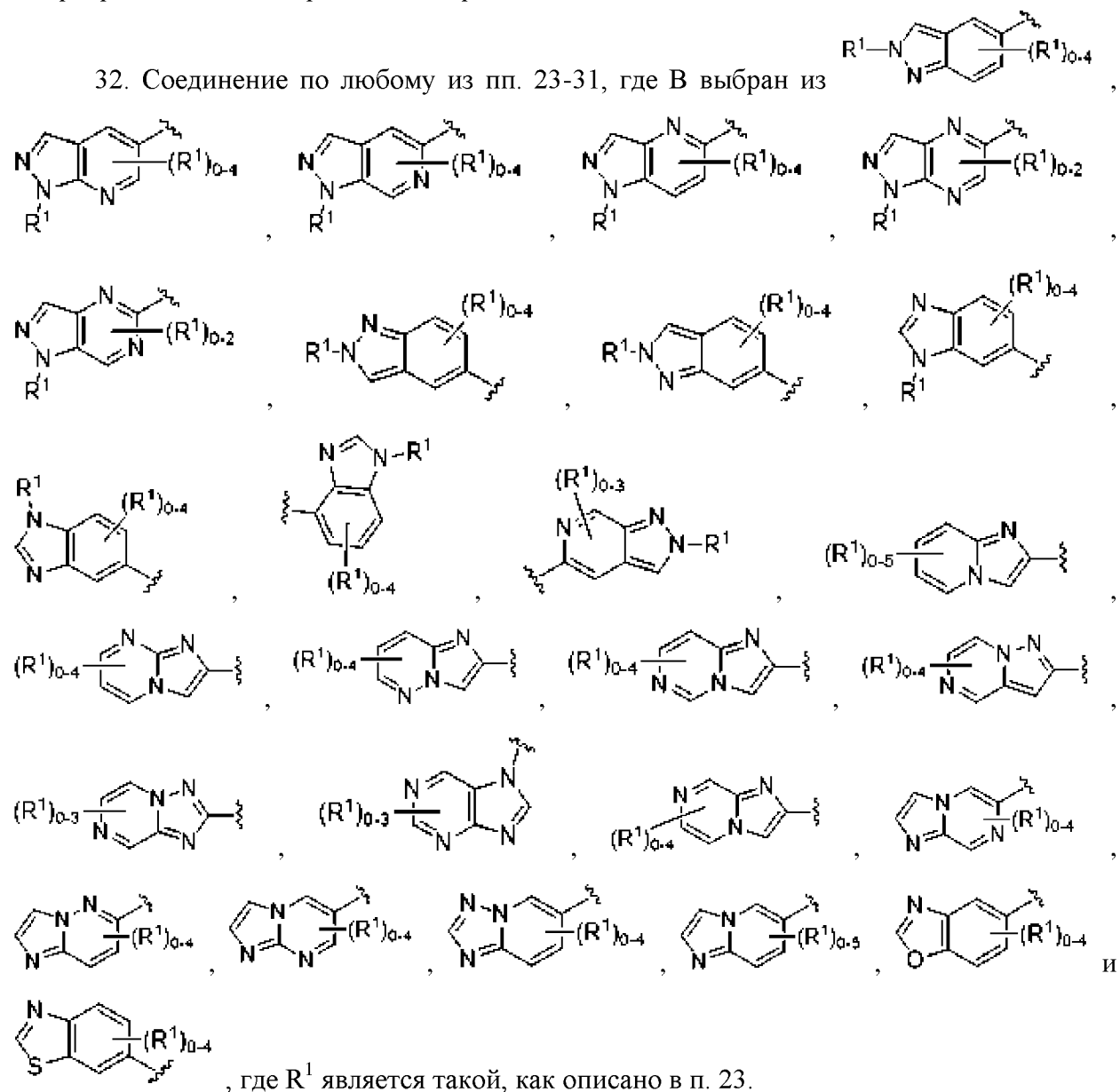


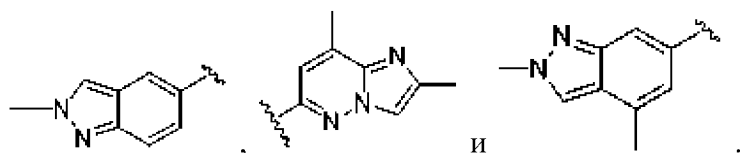
29. Соединение по п. 28, где А выбран из

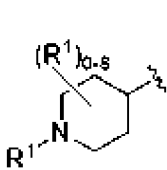
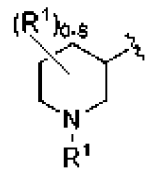


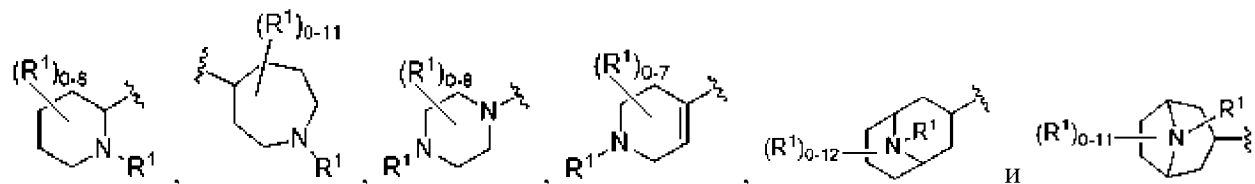
30. Соединение по любому из пп. 23-29, где В представляет собой гетероцикл или гетероарил.

31. Соединение по любому из пп. 23-30, где В представляет собой азотсодержащий гетероарил или азотсодержащий гетероцикл.



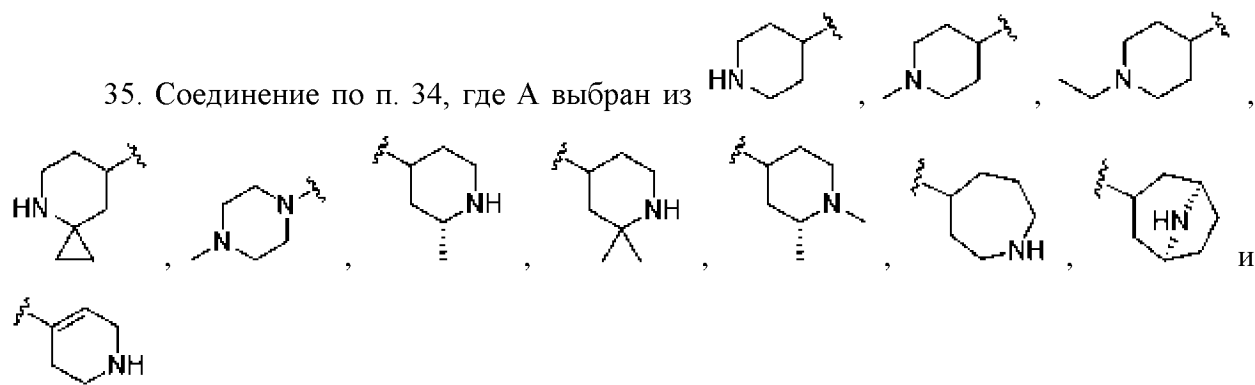


34. Соединение по любому из пп. 23-31, где В выбран из R^1 -, ,



, где R^1 является такой, как описано в п. 23.

35. Соединение по п. 34, где А выбран из



36. Соединение по любому из пп. 23-35, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

37. Соединение по любому из пп. 23-36, где W представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

38. Соединение по любому из пп. 23-37, где X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

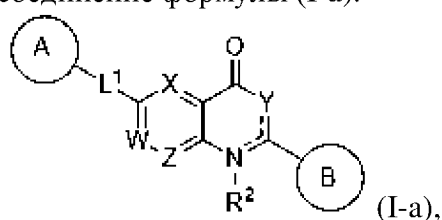
39. Соединение по любому из пп. 23-38, где Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

40. Соединение по любому из пп. 23-39, где Y представляет собой $N(R^{4a})$ или $C(R^{4b})$.

41. Соединение по любому из пп. 23-40, где Y представляет собой NH.

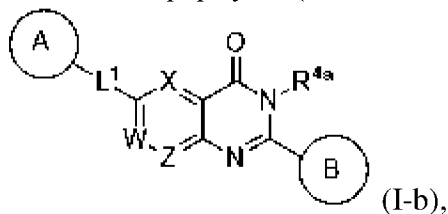
42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 отсутствует.

43. Соединение по любому из пп. 23-42, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



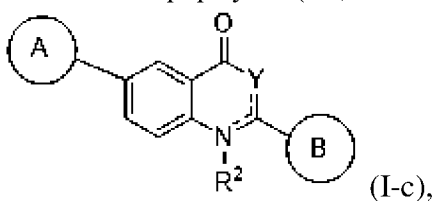
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , W, X, Z, R^{4a} и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

44. Соединение по любому из пп. 23-43, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , W, X, Z, R^{4a} и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

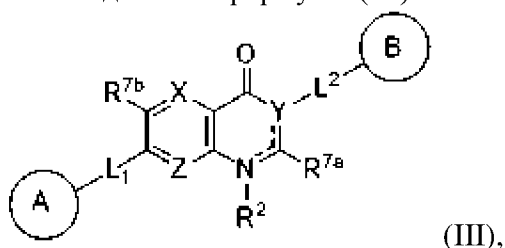
45. Соединение по любому из пп. 23-44, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, Y, R^2 и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, перечисленное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

47. Соединение формулы (III):



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

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

каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)- или -C(O)N(R^8)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^9 ;

каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^3)$ или N;

Y представляет собой N, C или $C(R^{4b})$, где пунктирные линии в кольце,

содержащем Y, могут представлять собой одинарные или двойные связи, если позволяет валентность;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1 - C_6 -алкиленарил, C_1 - C_6 -алкениленарил, C_1 - C_6 -алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_x R^D$, где каждый из алкила, алкилена, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^5 ; 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^5 ;

R^2 отсутствует, представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

R^{4b} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^5 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, оксо, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^6 ;

каждый R^6 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 $-OR^A$;

R^{7a} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

R^{7b} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, галоген, циано или $-OR^A$;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^9 независимо 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 $-C(O)OR^D$;

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} ;

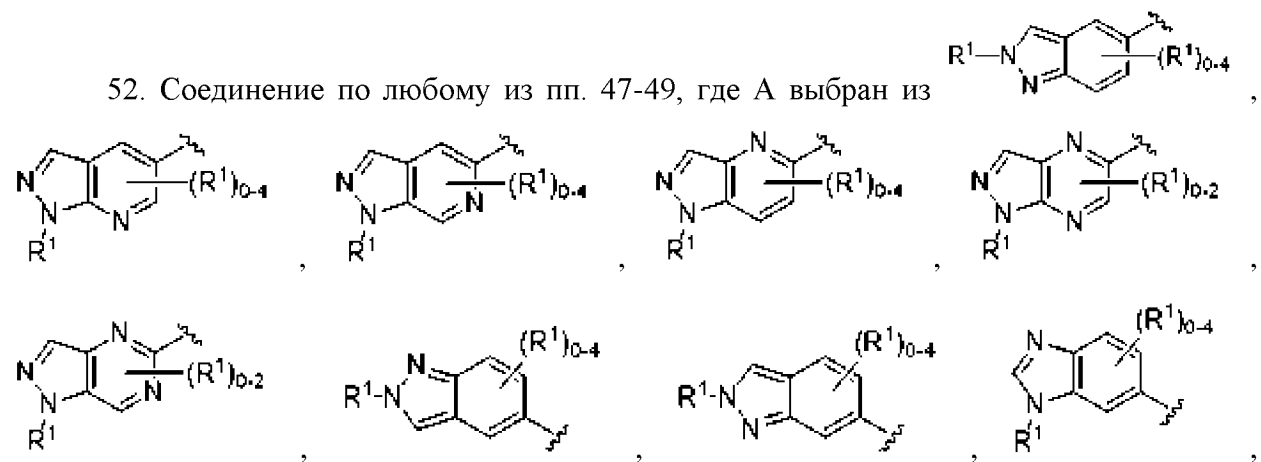
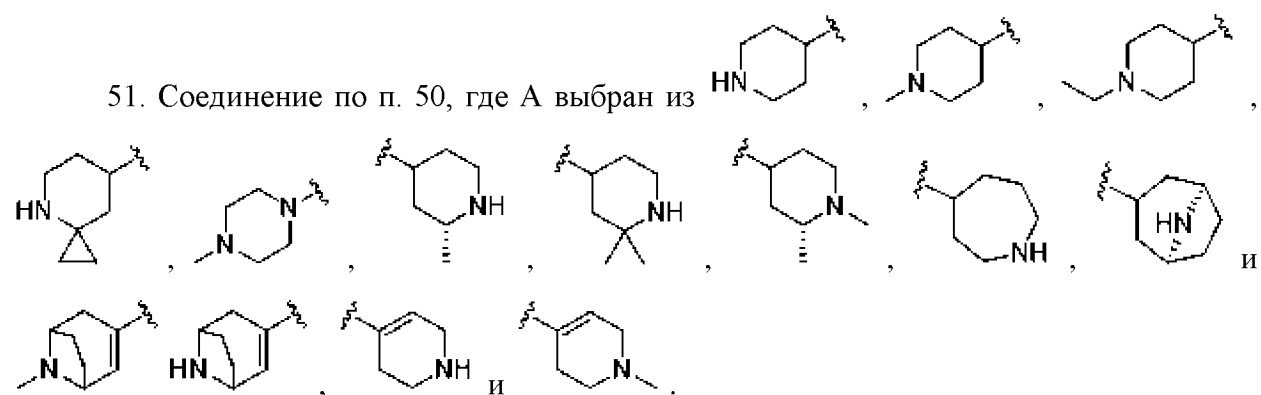
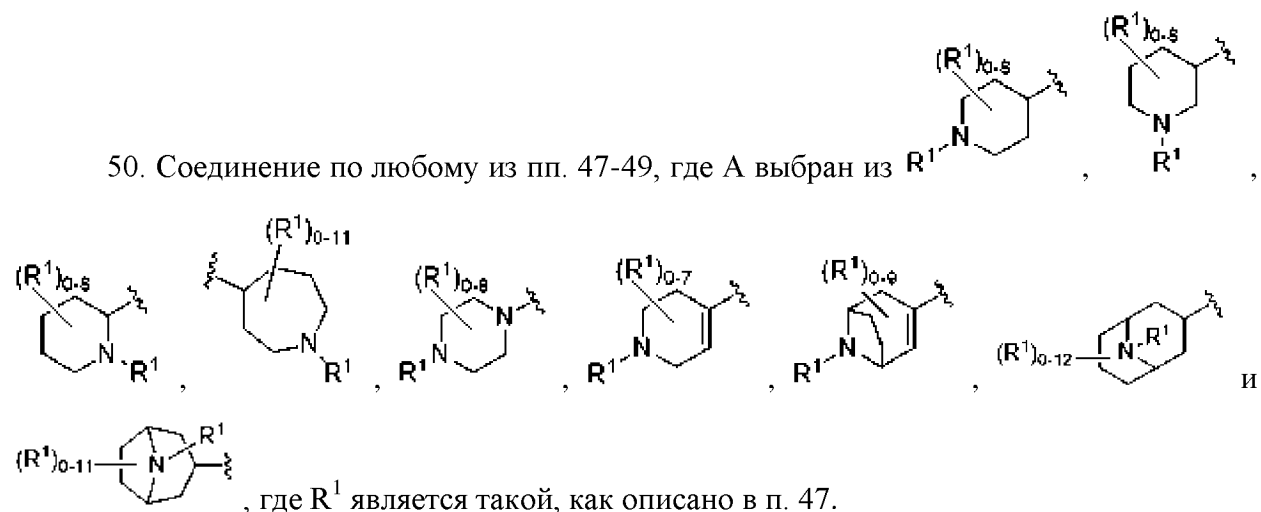
каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкиленарил или C_1 - C_6 алкиленгетероарил;

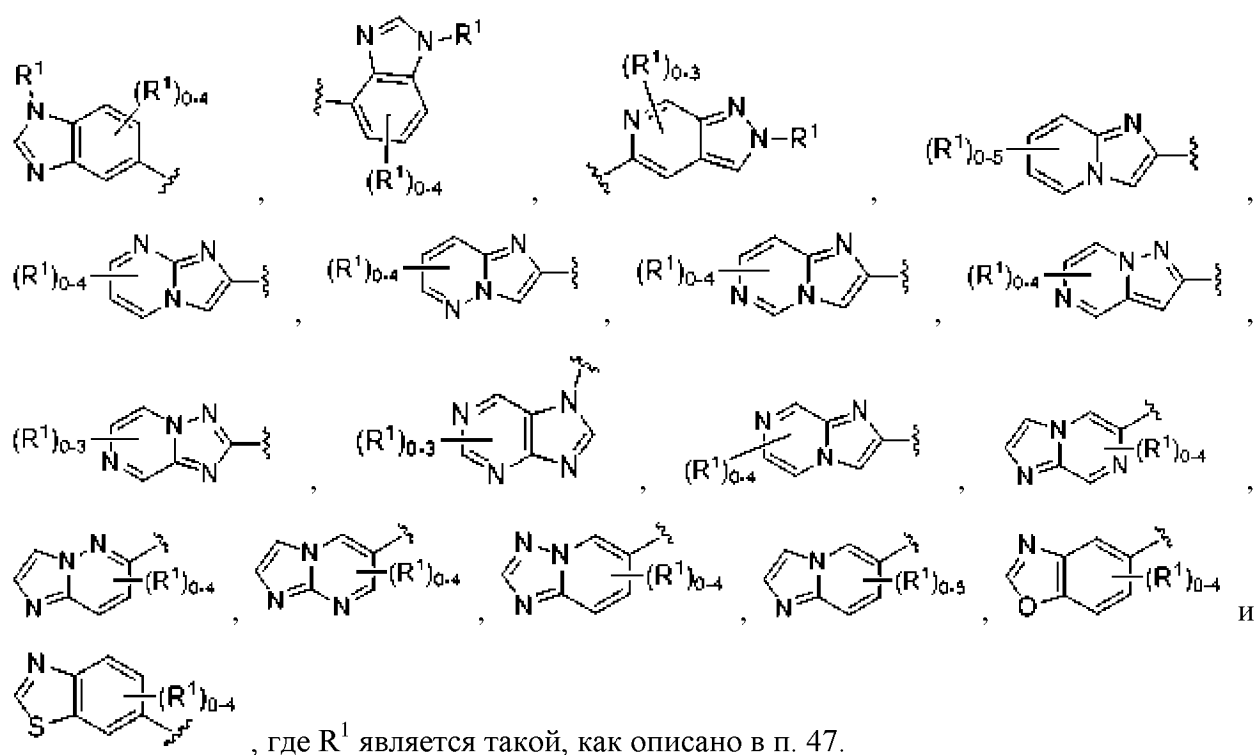
каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или галоген; и

x равняется 0, 1 или 2.

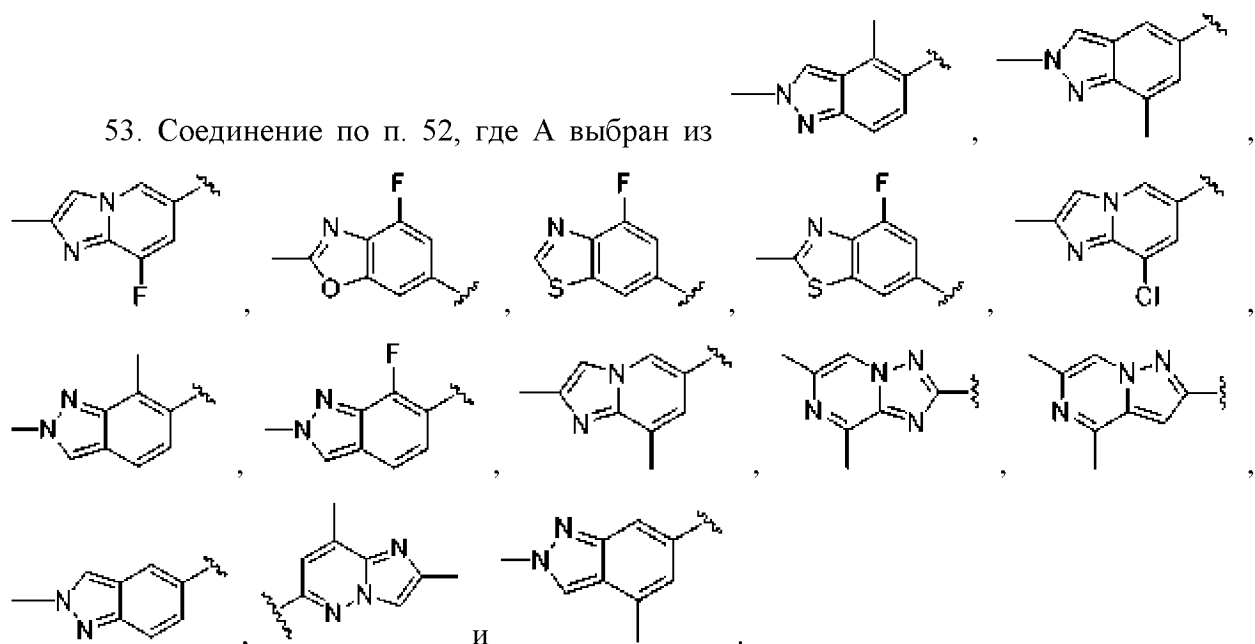
48. Соединение по п. 47, где А представляет собой гетероциклил или гетероарил.

49. Соединение по любому из пп. 47-48, где А представляет собой азотсодержащий гетероциклил или азотсодержащий гетероарил.





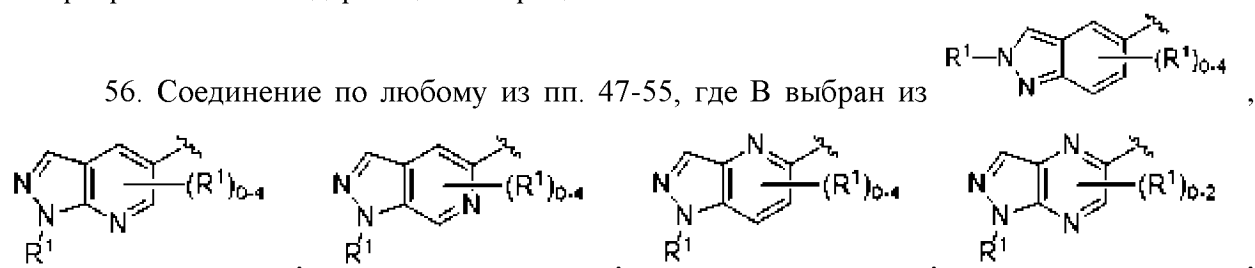
53. Соединение по п. 52, где А выбран из

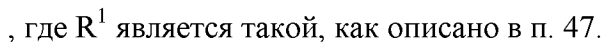


54. Соединение по любому из пп. 47-53, где В представляет собой гетероарил или гетероцикл.

55. Соединение по любому из пп. 47-54, где В представляет собой азотсодержащий гетероарил или азотсодержащий гетероцикл.

56. Соединение по любому из пп. 47-55, где В выбран из



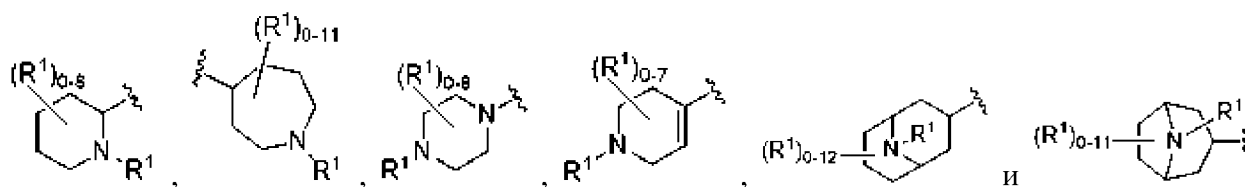




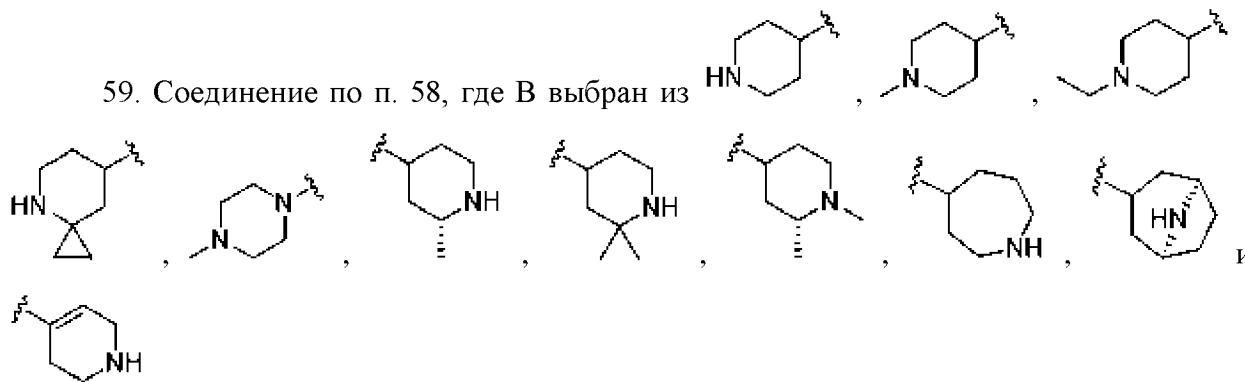






, где R^1 является такой, как описано в п. 47.



60. Соединение по любому из пп. 47-59, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

61. Соединение по любому из пп. 47-60, где X представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

62. Соединение по любому из пп. 47-61, где Z представляет собой $C(R^3)$ (например, CH).

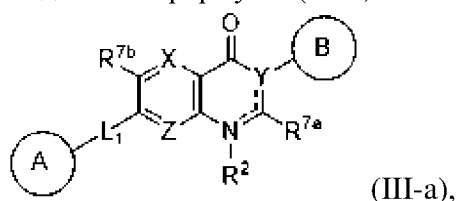
63. Соединение по любому из пп. 47-62, где Y представляет собой N или $C(R^{4b})$.

64. Соединение по любому из пп. 47-63, где Y представляет собой N.

65. Соединение по любому из пп. 47-64, где R^2 отсутствует.

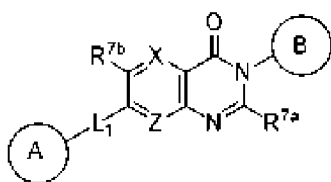
66. Соединение по любому из пп. 47-65, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой водород.

67. Соединение по любому из пп. 47-66, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-a):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1 , X, Z, R^{7a} , R^{7b} и их подпеременные являются такими, как определено в п. 47.

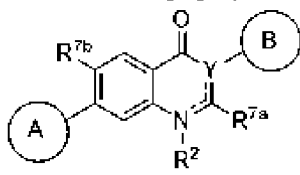
68. Соединение по любому из пп. 47-67, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-b):



(III-b),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L¹, X, Z, R^{7a}, R^{7b} и их подпеременные являются такими, как определено в п. 47.

69. Соединение по любому из пп. 47-68, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-с):



(III-с),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, Y, R², R^{7a}, R^{7b} и их подпеременные являются такими, как определено в п. 47.

70. Соединение по любому из пп. 47-69, где соединение формулы (III) представляет собой соединение, перечисленное в таблице 3, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

71. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-70 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

72. Соединение по любому из пп. 1-70 или фармацевтическая композиция по п. 71, где соединение обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

73. Соединение по любому из пп. 1-70 или фармацевтическая композиция по п. 71, где соединение связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, РНК, например pre-mRNA).

74. Соединение по любому из пп. 1-70 или фармацевтическая композиция по п. 71, где соединение обеспечивает стабилизацию нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

75. Соединение по любому из пп. 1-70 или фармацевтическая композиция по п. 71, 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.

76. Соединение по любому из пп. 1-70 или фармацевтическая композиция по п. 71, 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.

77. Способ модулирования сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I), формулы (III) или формулы (V) по любому из пп. 1-70 или фармацевтической композицией по п. 71.

78. Способ по п. 77, 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.

79. Способ по п. 77, 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.

80. 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), формулы (III) или формулы (V),

включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) с соединением формулы (I), формулы (III) или формулы (V) по любому из пп. 1-70 или фармацевтической композицией по п. 71.

81. Способ по п. 80, где компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I), формулы (III) или формулы (V).

82. Способ обеспечения изменения конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формул (I), (III) или (V) по любому из пп. 1-70 или фармацевтической композицией по п. 71.

83. Способ по п. 82, где изменение предусматривает образование петли в нуклеиновой кислоте.

84. Способ по п. 82, где изменение предусматривает стабилизирование петли в нуклеиновой кислоте.

85. Способ по п. 82, где изменение предусматривает удаление петли в нуклеиновой кислоте.

86. Способ по любому из пп. 82-85, где нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.

87. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I), формулы (III) или формулы (V) по любому из пп. 1-70 или фармацевтической композиции по п. 71.

88. Способ по п. 87, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).

89. Способ по любому из пп. 87-88, где заболевание или нарушение предусматривает заболевание, отличное от пролиферативного (например, неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, лизосомную болезнь накопления, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, респираторное состояние, почечное заболевание или инфекционное заболевание).

По доверенности